

Медицинский университет Семей

На правах рукописи

Танатаров Саят Замамбекович

**Анестезиологическое обеспечение расширенных хирургических
вмешательств у онкологических больных**

Диссертация

на соискание ученой степени доктора медицинских наук

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Михаил Израилевич Неймарк

Душанбе 2019

Содержание

Сокращения, обозначения	5
Введение	7
Глава 1 Современные подходы к общей и комбинированной анестезии при хирургических вмешательствах у больных с новообразованиями (обзор литературы)	16
1.1 Сравнительная характеристика современных ингаляционных анестетиков	17
1.2 Влияние анальгезии на исходы оперативных вмешательств	25
1.3 Воздействие анестезиологического пособия на иммунитет и его роль в онкохирургии	32
1.4 Раннее энтеральное питание и его роль при оперативных вмешательствах на органах верхнего отдела ЖКТ	46
Глава 2 Материалы и методы исследования	53
2.1 Характеристика обследованных больных и проведенных хирургических вмешательств	53
2.2 Методы исследования	66
2.2.1 Определение глубины анестезии	66
2.2.2 Исследование гемодинамических показателей	66
2.2.3 Содержание глюкозы в периферической крови	67
2.2.4 Исследование газов артериальной крови и показатели кислотно-основного состояния	67
2.2.5 Определение содержания CO ₂ в выдыхаемом воздухе	67
2.2.6 Определение содержания кортизола в крови	67
2.2.7 Анализ функционального состояния вегетативной нервной системы	67
2.2.8 Иммунологические методы	68
2.2.9 Методы исследования сосудистого эндотелия	72
2.2.10 Контрольные показатели	74

2.2.11 План обследования больных	76
2.3 Методы исследования в эксперименте	77
2.4 Методы статистической обработки материалов	78
2.5 Методы анестезии и послеоперационного ведения	79
2.5.1 Тотальная внутривенная анестезия пропофолом	79
2.5.2 Ингаляционная анестезия	79
2.5.3 Комбинированная анестезия	80
2.5.4 Сочетанная анестезия	80
2.5.5 Анальгезия парацетамолом	81
2.5.6 Методика раннего энтерального питания	81
Глава 3 Экспериментальная оценка безопасности ингаляционной анестезии малыми концентрациями севофлюрана в закрытом контуре	85
Глава 4 Влияние различных методов анестезии на функциональные параметры организма в процессе оперативного вмешательства	92
4.1 Анализ адекватности анестезии при различных вариантах ее проведения	92
4.2 Сравнительный анализ показателей гемодинамики при различных методах анестезии	98
4.3 Динамика показателей гомеостаза в ходе оперативного вмешательства в зависимости от метода анестезии	110
4.4 Динамика функционального состояния вегетативной нервной системы в ходе оперативного вмешательства в зависимости от способа анестезии	120
Глава 5 Влияние различных вариантов анестезии на показатели иммунной системы и сосудистого эндотелия в процессе оперативного вмешательства	136
5.1 Динамика иммунологических показателей	136

5.2 Динамика показателей, характеризующих функциональное состояние сосудистого эндотелия	154
Глава 6 Некоторые аспекты послеоперационного ведения пациентов с онкологическими заболеваниями органов брюшной полости	159
6.1 Интра- и послеоперационная анальгезия препаратом парацетамола для внутривенного применения и ее клинические результаты	160
6.2 Результаты применения раннего энтерального зондового питания у больных, оперированных на органах желудочно-кишечного тракта	163
Глава 7 Клинические результаты хирургического лечения пациентов со злокачественными новообразованиями органов брюшной полости	178
Заключение	189
Выводы	199
Практические рекомендации	202
Список использованных источников	203

Сокращения, обозначения

АДФ	– аденозиндифосфат
ВАШ	– визуальная аналоговая шкала
ДАД	– диастолическое артериальное давление
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИИН	– индивидуальный идентификационный номер
ИЛ	– интерлейкин
ИН	– индекс напряжения
ИТМЛ	– индекс торможения миграции лейкоцитов
ИФН	– интерферон
КДО	– конечный диастолический объем левого желудочка
КДР	– конечный диастолический размер левого желудочка
КОС	– кислотно-основное состояние
КСО	– конечный систолический объем левого желудочка
КСР	– конечный систолический размер левого желудочка
МАК	– минимальная анестезирующая концентрация
МОК	– минутный объем кровообращения
НК	– натуральные киллеры
НСТ-тест	– тест с нитросиним теразолием
ОПСС	– общее периферическое сосудистое сопротивление
РТМЛ	– реакция торможения миграции лейкоцитов
САД	– систолическое артериальное давление
СИ	– сердечный индекс
ТВВА	– тотальная внутривенная анестезия
УЗД	– ультразвуковая диагностика
УОК	– ударный объем крови
ФВ	– фракция выброса (левого желудочка)
ФИТЦ	– флуоресцин изотиоцианат
ФНО	– фактор некроза опухоли

ФЧ – фагоцитарное число

ЦОГ – циклооксигеназа

ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала

ЦЭ – циркулирующий эндотелиоцит

ЭЗВД – эндотелийзависимая вазодилатация

ЭхоКГ – эхокардиография

BIS – биспектральный индекс

CD – cluster of differentiation (кластер дифференцировки лимфоцитов)

F- – фторид-ионы

NO – оксид азота

PBS – phosphate-buffered saline (забуференный фосфатами физиологический раствор)

pCO₂ – парциальное давление углекислого газа (в крови)

petCO₂ – содержание углекислого газа в выдыхаемом воздухе

pH – водородный показатель

pO₂ – парциальное давление кислорода (в крови)

ΔS – фракция сокращения (левого желудочка)

Δt – градиент центральной и периферической температуры тела

Введение

Частота злокачественных новообразований среди населения как развитых, так и развивающихся стран мира, смертность от них на протяжении последнего столетия имели динамику к росту. Независимо от причин, со стороны системы здравоохранения эта динамика потребовала приоритетного развития онкологической помощи и соответствующего направления в медицинской науке [88, 168].

Развитие современной онкологии базируется в значительной степени на совершенствовании хирургических техник. В то же время, анестезия в настоящее время – неотъемлемая часть оперативного лечения. Ее развитие во многом определяет возможности хирургии. Действительно, при все усложняющихся оперативных вмешательствах, сопряженных с большим объемом травмирования различных тканей, только высокоэффективная и безопасная анестезия обеспечивает достижение хороших результатов [167, 288]. Особенно объемными и сопряженными с выраженным травмированием являются хирургические вмешательства на органах грудной и брюшной полости [8, 87].

С другой стороны, опухоли именно этих локализаций (рак легких, желудка, пищевода, кишечника) чаще всего выявляются на поздних стадиях, что также определяет большой объем вмешательств [15, 110].

Кроме того, эти злокачественные новообразования встречаются чаще у лиц пожилого и старческого возраста, что также предъявляет особые требования к безопасности анестезиологических пособий [340].

Во всех случаях вмешательство сопровождается травмированием большого объема тканей, значительной кровопотерей.

Ведущую роль в обеспечении онкологических операций играет именно анестезия. Более того, она привносит дополнительный риск поражений сердечно-сосудистой и дыхательной системы, с которыми зачастую связаны ранние послеоперационные осложнения [177, 193, 261]. Применение

адекватного анестезиологического пособия в онкологии представляет собой искусство, требующее тонкого баланса между необходимостью достижения продолжительной эффективной анестезии и максимальной безопасности [25].

Длительная анестезия, согласно современным подходам, применяющимся в большинстве развитых стран мира, базируется на использовании ингаляционных анестетиков [116, 119, 261]. Однако существуют и дополнительные аспекты, определяющие существенные различия общей и онкохирургической практики. Требования безопасности оказываются в последнем случае куда более жесткими, поскольку организм онкологического больного практически во всех случаях ослаблен в результате развития новообразования, а также предоперационного применения методов противоопухолевого лечения [264, 314].

Существует значительное число ингаляционных анестетиков, часть из которых имеет только историческое значение. В современной клинике используются главным образом галогензамещенные углеводороды. Их преимуществом является высокая эффективность и минимальный уровень метаболизма [178].

С другой стороны, использование наиболее эффективных и безопасных средств (согласно данным зарубежных и отечественных исследований в классе ингаляционных анестетиков таковым является севофлюран) может быть сопряжено со значительным повышением стоимости анестезии и, соответственно, оперативных вмешательств и общей стоимости пролеченного случая в онкологической практике. Экономический фактор нельзя не учитывать при разработке подходов к совершенствованию анестезии. Одним из вариантов снижения расхода анестетика может явиться проведение анестезии низким потоком [140].

Другим путем решения этой проблемы может быть использование комбинированных подходов, включающих использование средств для анестезии в невысоких дозировках, что уменьшает опасность развития осложнений, но в совокупности обеспечивает все требуемые компоненты

анестезии [85, 297]. Важным аспектом онкологической практики является влияние анестезии на иммунную систему организма, поскольку именно ее функциональное состояние во многом определяет выживаемость пациентов [132, 257]. В настоящее время большое значение при проведении хирургического лечения придается состоянию сосудистого эндотелия, однако в онкохирургической практике и при осуществлении анестезиологического пособия этот фактор практически не учитывается [253].

Осуществление периоперационной аналгезии также занимает существенное место в структуре анестезиологического пособия у больных со злокачественными новообразованиями [115, 122]. Длительное использование наркотических аналгетиков и применение больших доз в настоящее время считается нежелательным по причине подавляющего воздействия на различные системы, в том числе иммунную [131].

В повседневной практике онкологической службы анестезиологам-реаниматологам приходится сталкиваться еще с одним фактором, негативно влияющим на результаты лечения больных со злокачественными новообразованиями – кахексией. Чаще всего данное осложнение развивается при опухолях органов желудочно-кишечного тракта [130, 161].

Таким образом, целый ряд принципиальных позиций, касающихся периоперационного ведения онкологических больных остается дискуссионным, не до конца выясненным и нередко противоречивым. В нашей работе предпринята попытка внести ясность в некоторые вышеозвученные вопросы.

Диссертация выполнена в соответствии с основным планом научных исследований Государственного медицинского университета г. Семей (Республика Казахстан) на 2008-2009 и 2010-2011 гг.

Цель исследования:

Совершенствование анестезиологического обеспечения больных со злокачественными новообразованиями органов желудочно-кишечного

тракта, подвергающихся расширенным операциям, для улучшения результатов лечения.

Задачи исследования:

1. В эксперименте обосновать эффективность и безопасность использования малых концентраций изофлюрана в закрытом контуре.

2. Провести сравнительную оценку адекватности и управляемости различных способов анестезии (ТВВА, ингаляционная анестезия, комбинированная внутривенно-ингаляционная анестезия и сочетание ингаляционной анестезии и эпидуральной блокады) при проведении радикальных хирургических вмешательств при злокачественных новообразованиях.

3. Провести сравнительную оценку влияния различных методов анестезии на центральную гемодинамику, показатели газового состава крови, содержание глюкозы и кортизола, параметры вегетативной регуляции, диурез в ходе оперативного вмешательства.

4. Исследовать влияние различных методов анестезии на состояние иммунной системы и сосудистого эндотелия у онкологических больных в периоперационном и послеоперационном периоде.

5. Оценить эффективность упреждающей анальгезии парацетамолом в купировании послеоперационного болевого синдрома у онкологических больных.

6. Оценить результаты применения раннего энтерального питания у больных, подвергавшихся расширенным операциям по поводу злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта.

7. Проанализировать ранние и отдаленные результаты хирургического лечения онкологических заболеваний ЖКТ при использовании различных вариантов анестезии и послеоперационного ведения.

Научная новизна

В эксперименте на животных впервые доказана безвредность для паренхиматозных органов длительной экспозиции малых концентраций изофлюрана в условиях закрытого контура и применения основного поглотителя CO₂ (натронная известь). Проведен сравнительный анализ течения интраоперационного периода у онкологических больных в зависимости от вариантов использованных анестезиологических пособий. Определено отсутствие существенных различий по основным функциональным параметрам, характеризующим адекватность и безопасность анестезиологического пособия, между ингаляционной, комбинированной и сочетанной анестезиями, включающими применение внутривенного анестетика, ингаляции изофлюрана и севофлюрана в режиме ultramini^mimal flow и эпидуральную блокаду. Доказано, что для сочетанной методики характерны стабильные показатели центральной гемодинамики, газов крови и КОС на всех этапах операции. В отличие от других применяемых методов анестезии, она обеспечивала оптимальные значения ряда функциональных параметров организма (уровень кортизола, градиент центральной и периферической температур). Впервые проведена сравнительная оценка влияния различных способов анестезии на состояние иммунной системы в послеоперационном периоде. Установлено, что любой вариант анестезиологического пособия усугубляет исходные нарушения иммунной системы, свойственные онкологическим больным. Определены преимущества сочетанной анестезии, заключающиеся в более быстром повышении показателей клеточного звена иммунитета и нормализации цитокинового баланса в послеоперационном периоде по сравнению с другими методиками. Установлено, что упреждающая интраоперационная анальгезия в послеоперационном периоде обеспечивает существенное повышение качества обезболивания и снижение потребности в использовании наркотических анальгетиков. Обоснована целесообразность клинического применения нутритивной поддержки, заключающейся в

раннем энтеральном питании с помощью зонда разработанной конструкции и применения современных питательных смесей. Обнаружено позитивное влияние данного метода на физиологию пищеварения и параметры нутритивного статуса больных. Сделано заключение, что применение комплекса разработанных мероприятий обеспечивает улучшение результатов лечения онкологических больных.

Практическая значимость

На основании проведенных экспериментальных исследований обоснована возможность проведения ингаляционной анестезии изофлюраном или севофлюраном по закрытому контуру в режиме ultramiminal flow.

Полученные в работе результаты позволили доказать целесообразность применения при оперативном лечении больных со злокачественными новообразованиями органов пищеварения сочетанной анестезии, предусматривающей совмещение ингаляционной анестезии с эпидуральной блокадой. Данный вариант анестезиологического пособия, по нашим данным, можно рассматривать в качестве метода выбора анестезии у онкологических больных. В качестве альтернативного варианта при наличии противопоказаний к выполнению эпидуральной блокады можно рекомендовать комбинированную методику, совмещающую внутривенную и ингаляционную анестезии. Определенное в результате исследования снижение негативного влияния оперативного вмешательства и анестезии на состояние иммунной системы за счет применения сочетанной методики имеет существенное практическое значение для профилактики ранних послеоперационных осложнений у онкологических больных. Доказано, что использование в интраоперационном периоде растворимого парацетамола позволяет уменьшить выраженность послеоперационного болевого синдрома и снизить потребность в наркотических анальгетиках для его купирования. Установлено, что применение разработанного способа раннего энтерального питания у оперированных больных со злокачественными новообразованиями

органов верхнего отдела ЖКТ является безопасным, эффективным и экономически выгодным подходом к их реабилитации, что подтверждается позитивной динамикой физиологических показателей нутритивного гомеостаза и ранней нормализацией функционирования ЖКТ.

Обосновано, что внедрение в практику модифицированных методов анестезии, упреждающей аналгезии и нутритивной поддержки обеспечило снижение частоты послеоперационных осложнений, повысило 3-х и 5-ти летнюю общую и безрецидивную выживаемость по сравнению с рутинной методикой периоперационного ведения онкологических больных.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Морфологические и функциональные исследования, проведенные в эксперименте на крысах, продемонстрировали безвредность для паренхиматозных органов длительной и сверхдлительной экспозиции изофлюрана в условиях закрытого контура.

2. Интраоперационный BIS-мониторинг показал адекватность всех использованных в работе анестезиологических методик при выполнении расширенных операций на органах ЖКТ. При этом наиболее оптимальные показатели адекватности и управляемости анестезии получены при использовании сочетанной методики.

3. При использовании комбинированной и сочетанной методик получены наиболее стабильные показатели центральной гемодинамики, газов крови и КОС в процессе операции. Они в большей степени, чем остальные технологии, способствовали адекватному контролю ряда функциональных параметров организма (уровень кортизола, градиент центральной и периферической температур).

4. Все примененные методики усугубляли нарушения иммунитета, имевшиеся у онкологических больных. Однако, в наименьшей степени повышение уровня цитокинов, угнетение клеточного иммунитета и

активация фагоцитоза в послеоперационном периоде происходило у больных, оперированных в условиях сочетанной анестезии.

5. Упреждающая аналгезия парацетамолом оказала благотворное влияние на течение раннего послеоперационного периода в виде снижения выраженности болевого синдрома и уменьшения потребности в наркотических аналгетиках.

6. Назначение онкологическим больным в послеоперационном периоде раннего энтерального питания посредством оригинальной методики позволяет улучшить нутритивный статус и ряд физиологических параметров организма.

7. Внедрение в практику хирургического лечения онкологических заболеваний органов ЖКТ комбинированной и сочетанной анестезии обеспечило снижение частоты послеоперационных осложнений по сравнению с ТВВА, а также способствовало увеличению 3-х и 5-ти летней общей и безрецидивной выживаемости больных.

8. Совокупность достоинств, свойственных сочетанной методике, позволяет ее считать методом выбора анестезии в онкологической гастроэнтерологии в качестве альтернативной технологии может выступать сочетанная анестезия.

Личный вклад соискателя:

Соискатель в сотрудничестве с научным консультантом участвовал в разработке направления, методологического обеспечения исследовательской работы. Весь основной объем исследований, включая определение параметров течения анестезии и послеоперационного периода, выполнен соискателем самостоятельно с привлечением для осуществления лабораторных анализов соответствующих подразделений клинических баз. Обработка полученных клинических и параклинических материалов, подготовка их для статистического анализа и его выполнение осуществлены соискателем. Научный анализ полученных данных осуществлен соискателем

в сотрудничестве с научным консультантом. Написание работы, подготовка основных научных публикаций осуществлены соискателем лично.

Публикации по теме диссертации:

По теме диссертационной работы опубликовано 67 статей и тезисов, в том числе 16 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертаций. Получено 4 патента Республики Казахстан.

Объем и структура диссертации

Диссертация состоит из введения, 7 разделов, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 340 наименований. Текст изложен на 240 страницах, содержит 64 таблицы, 18 рисунков и диаграмм.

Глава 1

Современные аспекты осуществления анестезиологических пособий в онкохирургии (Обзор литературы)

Обзор современной литературы, посвященной анестезиологическому обеспечению хирургических вмешательств по поводу онкологических заболеваний брюшной полости, свидетельствует о том, что в настоящее время сформулированы следующие основные принципы операционной анестезии:

1. Обязательное достижение адекватности анестезии [127, 172];
2. Обеспечение возможности изменения метода анестезии при расширении объема оперативного вмешательства [159];
3. Обеспечение высокой управляемости анестезии [89];
4. Достижение надежной многоуровневой антиноцицепции [284];
5. Отсутствие значительного подавления полезных компенсаторных реакций организма [26, 152];
6. Обеспечение быстрого пробуждения без остаточной депрессии дыхания [245, 318];
7. Достижение высококачественной анальгезии в период пробуждения [149, 222];
8. Отсутствие выраженного угнетающего влияния используемых препаратов на систему кровообращения [91, 92];
9. Минимальное токсическое влияние используемых препаратов на паренхиматозные органы [167, 329];
10. Минимальный иммуносупрессорный эффект примененной анестезии [141, 204].

Потенциальная возможность реализации указанных принципов в современной анестезиологической практике отражена в данном литературном обзоре.

1.1 Сравнительная характеристика современных ингаляционных анестетиков

В настоящее время севофлюран считается препаратом, обеспечивающим «золотой стандарт» ингаляционной анестезии [142]. Он быстро попадает из альвеол в системный кровоток, распределяется в тканях и быстро из них элиминируется. Такой тип фармакодинамики вполне соответствует свойственным этому препарату коэффициентам распределения кровь/газ и ткани/кровь. Быстрое выведение севофлюрана из легких сводит к минимуму его метаболизм.

Скорость увеличения альвеолярной концентрации анестетика (скорость индукции) для севофлюрана ниже, чем для закиси азота или десфлюрана, но выше, чем для изофлюрана и галотана [136].

Способность десфлюрана и изофлюрана к быстрому повышению концентрации в альвеолярном и вдыхаемом воздухе не обеспечивает ускоренной индукции анестезии, так как эти препараты вызывают раздражение дыхательных путей в отличие от севофлюрана. Быстрое повышение концентрации севофлюрана в альвеолярном/вдыхаемом воздухе способствует индукции анестезии [290].

Севофлюран можно применять для быстрой вводной анестезии у детей и у взрослых. Такие осложнения, как повышенная саливация, задержка дыхания, кашель или ларингоспазм, при применении севофлюрана возникают с такой же частотой, как и при использовании галотана, или даже реже [99, 119, 170, 173, 205]. Индукция анестезии проходит плавно и может быть проведена быстро путем пошагового увеличения концентрации севофлюрана во вдыхаемом воздухе (0,5 МАК~1%).

Севофлюран также хорошо подходит для индукции анестезии методом быстрого насыщения жизненной емкости легких, когда пациент, за счет максимального вдоха и задержки дыхания с первым вдохом получает

индукционную дозу анестетика. При этом пациент получает «болюсную» дозу анестетика, что очень напоминает применение внутривенного индукционного агента [114].

Данные фармакокинетических исследований подтверждают, что после начала ингаляции севофлюран быстро попадает в системный кровоток. После прекращения ингаляции концентрация анестетика в крови быстро снижается [166, 308].

Все ингаляционные анестетики в той или иной степени подвергаются метаболическим превращениям. У исследованных млекопитающих ограниченная биотрансформация севофлюрана ($\leq 5\%$) приводит к образованию гексафторизопропанола (ГФИП) с высвобождением неорганического фтора (F-) и двуокиси углерода [269, 299]. Другие пути метаболизма севофлюрана не установлены. В отличие от галотана, севофлюран не подвергается восстановительному метаболизму.

Образовавшийся ГФИП быстро связывается глюкуроновой кислотой и выводится с мочой [202]. У собак метаболизму подвергается менее 2,5% поступившей дозы анестетика, за 48 часов выведение метаболитов практически завершается. У человека 70% экзогенного ГФИП находится в связанном состоянии уже через 15 минут после введения, а свободный ГФИП не определяется. Севофлюран – единственный галогенсодержащий ингаляционный анестетик, которому для последующего метаболизма и выведения метаболитов требуется пройти биотрансформацию фазы II (глюкуронизация) [283]. Определено, что единственным сайтом высвобождения фторид-иона из севофлюрана является фторметоксигруппа [164, 263].

У крыс, подвергнутых действию севофлюрана, в отличие от крыс, подвергнутых действию метоксифлюрана, не было обнаружено признаков почечной дисфункции [96, 157]. Результаты исследований *in vitro*, проведенных на микросомах крысиных гепатоцитов, указывают на

следующий порядок степени дефторирования фторсодержащих анестетиков: метоксифлюран>севофлюран=энфлюран>изофлюран.

В организме человека и у крыс пик концентрации фторид-ионов (F-) отмечается в интервале от 2 до 3 часов после окончания анестезии севофлюраном; за 48 часов концентрация возвращается к уровню, который близок к исходному [154, 156, 256]. В 5 исследованиях, проведенных фирмой Abbott, средние пиковые концентрации F- у взрослых пациентов или здоровых добровольцев варьировали в интервале 25-50 мкМ; у лиц, получивших одинаковые дозы севофлюрана, концентрации были сходными [93, 187].

В 7,7% случаев уровень F- превышал 50 мкМ. Несмотря на эпизодическое определение таких высоких концентраций F- после анестезии севофлюраном, у всех пациентов лабораторные показатели почечной функции были нормальными и не отличались от показателей у тех пациентов, которые получали контрольные препараты. Также отмечают, что никаких особенностей, связанных с биотрансформацией севофлюрана, не было выявлено у лиц с патологическим ожирением.

Средние пиковые концентрации F- и время полувыведения ($t_{1/2}$) также определяли на трех субпопуляциях пациентов: пожилые пациенты старше 65 лет (26 мкМ, 24 часа), пациенты с нарушением функции печени (31 мкМ, 23 часа) и пациенты с нарушением функции почек (два исследования: 34 мкМ 29 часов и 25 мкМ, 33 часа) [255]. В этих субпопуляциях были определены такие же максимальные концентрации F- как и в общей популяции хирургических пациентов, однако время полувыведения F- было несколько увеличено у пациентов с нарушенной функцией почек (время полувыведения у здоровых испытуемых в среднем составляло 21 час).

В микросомах гепатоцитов человека изоформа 2E1 системы цитохрома P450 является основным путем дефторирования севофлюрана, хотя в этой реакции также участвует изоформа 2A6 и, вероятно, изоформа 3A [281, 294].

Однако метаболический путь 2E1 практически не задействован в почках человека [294]. Индукция системы цитохрома P450 такими агентами, как фенобарбитал и изониазид стимулирует дефторирование фторсодержащих анестетиков, включая севофлюран [185, 223, 301].

Важным фактором, определяющим качество современного ингаляционного анестетика, является возможность его применения в полузакрытом и закрытом контуре, причем кроме степени управляемости данной анестезии очень существенным становится степень его взаимодействия с веществами, поглощающими углекислый газ [312].

Севофлюран не является единственным препаратом для ингаляционной анестезии, который разрушается под действием сильных оснований, присутствующих в натронной извести. Анестетики, содержащие $-\text{CHF}_2$ группу, такие как десфлюран, энфлюран и изофлюран, могут выделять существенное количество монооксида углерода (CO). Максимальное из этих трех препаратов количество CO образуется при использовании десфлюрана, далее следует энфлюран, затем изофлюран. CO практически не выделяется при использовании севофлюрана и галотана [206].

На сегодняшний день нет сообщений об осложнениях, связанных с образованием CO при ингаляционной анестезии фторсодержащими препаратами.

Когда в середине 1995 года севофлюран был одобрен для применения в США, было известно, что он разлагается с образованием Вещества А, относящегося к семейству нефротоксичных продуктов распада анестетиков. В центре обсуждения был механизм нефротоксичности Вещества А у крыс и вопрос о том, оказывает ли оно нефротоксическое действие на человека при хирургических вмешательствах. Поскольку при скорости потока свежего газа менее 2 л/мин Вещество А образуется в большем количестве, чем при высоко-поточной анестезии, высказывались опасения по поводу этого обстоятельства. Результаты исследований почечной функции у пациентов после низко-поточной анестезии севофлюраном (<2 л/мин) не отличались от

данных по пациентам, у которых применяли контрольные препараты или которым вводили севофлюран при более высоком газотоке. Однако в Программу клинической разработки севофлюрана фирмы Abbott было включено относительно мало пациентов, которым проводили анестезию с низким потоком газа (<2 л/мин) (258 из 3185 пациентов, 8,1%). Поэтому в рамках контролируемого исследования еще 206 пациентов были подвергнуты экспозиции севофлюрана в условиях низкого газотока (<1 л/мин), и никаких признаков связанных с токсичностью препарата у этих пациентов не наблюдалось [111, 156, 169, 313]. Эти и другие исследования доказывают, что севофлюран не является нефротоксичным для хирургических больных, каким бы ни был механизм токсического действия Вещества А на крыс [163].

При использовании модельных анестезиологических контуров установлен дозозависимый характер распада севофлюрана с образованием Вещества А [199]. Кроме того, исследования *in vitro* показывают, что концентрация Вещества А обратно пропорциональна скорости потока свежего газа (FGF) [201]. Клинические исследования и проведенный метаанализ подтверждают эти экспериментальные данные [143, 255].

Кроме того, на образование Вещества А влияют такие факторы, как тип и температура адсорбента и его насыщение водой. Вещество А образуется более интенсивно при использовании адсорбента Baralyme [200, 236], чем при использовании натронной извести, при высоких температурах – более интенсивно, чем при низких [319], тогда как эффект гидратации адсорбента CO_2 на образование Вещества А не постоянен [198]. Температура в резервуаре с адсорбентом CO_2 (реакция между CO_2 и натронной известью носит экзотермический характер) и скорость потока свежего газа в контуре влияют на содержание воды в адсорбенте CO_2 . Влияние этих факторов носит комплексный характер, так как адсорбенты CO_2 могут разрушать уже образовавшееся Вещество А. Оно разрушается при контакте со свежим, сухим адсорбентом, а пересушенные адсорбенты, в течение некоторого времени находившиеся в контакте с севофлюраном, могут выделять

Вещество А. В присутствии влажных адсорбентов разрушается намного меньше севофлюрана, чем в присутствии сухих. На скорость образования Вещества А также влияет продолжительность экспозиции адсорбентов CO_2 с анестетиками [300].

Кроме того, в настоящее время разрабатываются новые адсорбенты, при взаимодействии с которыми галогенсодержащих ингаляционных анестетиков токсические вещества не выделяются [208].

Все факторы, которые влияют на образование Вещества А, взаимосвязаны и зависят от конкретных клинических обстоятельств, таких как метаболический статус пациента, вентиляционная функция легких (минутный объем дыхания) и вес пациента. Например, Frink et al. определяли уровни Вещества А у 22 детей (в возрасте от 3 месяцев до 7 лет) при анестезии севофлюраном в течение 4 часов (1 МАК) при скорости потока свежего газа 2 л/мин в контуре с натронной известью. Концентрации его были довольно низкими; средний пик концентрации во вдыхаемом воздухе был равен 5 ppm (ppm – частей на 1 млн. частей воздуха) [155].

Эти значения совпадают с показателями, определенными в исследованиях клинической программы по севофлюрану фирмы Abbott у детей. У взрослых концентрации Вещества А в среднем составляли 15-25 ppm. В одном из самых экстремальных случаев Bito и Ikeda вводили севофлюран 16 взрослым пациентам (18,2 МАК-час) при скорости потока свежего газа 1 л/мин. Средние концентрации Вещества А в первые 10 часов (после 10 часов уровни снижались) варьировали от 19 до 22 ppm с натронной известью в качестве адсорбента и 20-28 ppm при использовании баралайма [112].

Впервые нефротоксичность Вещества А была показана у крыс в исследовании Morio et al. [244] В ходе эксперимента крыс подвергали воздействию Вещества А в концентрации 700-1400 ppm в течение 1 часа (т.е., 700-1400 ppm-час) или 110-490 ppm в течение 3 часов (330-1470 ppm-час). Авторы отмечали дегенерацию и некроз почечных канальцев, повышенное

выделение глюкозы и белка с мочой и повышение уровня азота мочевины в крови после экспозиции, равной примерно 1000 ppm-час. Вещество А не вызывало поражения почек при введении его в концентрации 700 ppm в течение 1 ч или 250 ppm в течение 3 часов.

Однако Gonsowski et al. сообщили о гораздо более низком пороге нефротоксического действия Вещества А. Дозозависимая почечная нефротоксичность Вещества А характеризовалась некрозом клеток почечных канальцев в области кортикомедуллярного соединения. В ходе эксперимента крысы были подвергнуты воздействию Вещества А в концентрации 12,5-400 ppm в течение 3, 6 или 12 часов. Признаки поражения почек выявляли в 1% клеток почечных канальцев у трех из десяти крыс, подвергнутых экспозиции Вещества А в концентрациях 50 ppm в течение 3 часов (150 ppm-час), но не после экспозиции 25 ppm в течение 3 часов (75 ppm-час) [165].

Далее Keller et al. сообщили о более высоком пороге нефротоксичности, равном 342 ppm-час, отмечая незначительный некроз канальцев у крыс после воздействия 114 ppm Вещества А в течение 3 часов. Однако у крыс, экспонированных 61 ppm в течение 3 часов (183 ppm-час), изменения отсутствовали. В том же году Kandel et al. сообщили о некрозе почечных канальцев у крыс линии Wistar, подвергнутых воздействию 150-200 ppm-час Вещества А [199].

В настоящее время нефротоксичность Вещества А для крыс не вызывает сомнений; хотя порог нефротоксического действия остается под вопросом. Что касается нефротоксичности Вещества А для человека, то проведено уже более сорока клинических исследований по севофлюрану, спланированных таким образом, чтобы можно было выявить связанное с анестезией поражение почек; препарат использован для анестезии более 65 миллионов раз, а сообщений о нефротоксическом действии севофлюрана нет. По влиянию на почки севофлюран (и, соответственно, Вещество А и неорганический фтор) не отличается от других анестетиков, включая изофлюран.

Несмотря на наличие общего для крыс и людей потенциально токсичного метаболического пути, существуют важные межвидовые различия между почечными эффектами Вещества А. У крыс после воздействия высоких доз Вещества А развивается тяжелое поражение почек, которое может привести к смерти от почечной недостаточности [195], тогда как о повышении частоты клинически значимой нефротоксичности у людей после анестезии севофлюраном (и, соответственно, экспозиции Веществом А) не сообщалось. Наиболее вероятное объяснение отсутствия значительной почечной токсичности у хирургических больных заключается в низкой активности почечных лиаз в организме человека по сравнению с активностью этих ферментов у крыс, которая ограничивает образование потенциально токсичных конъюгатов. Эту концепцию подтверждают данные Lash et al., которые показали, что цитозольная активность (цистеин-S-конъюгат) лиаз в почечной ткани у грызунов примерно в 10 раз выше, чем у человека [214], а также данные Iyer et al., согласно которым специфическая активность β -лиаз в почечной ткани грызунов в 8-30 раз выше, чем у людей. Iyer et al. также исследовали систему почечных лиаз у обезьян и сообщили о том, что ее активность ниже, чем у крыс, и только в 1,3 раза выше, чем у людей [187].

После исследования Iyer et al., Mazze et al. провели эксперименты в системе полностью реверсивного дыхания, в которой обезьян в течение 8 часов подвергали воздействию одной из двух смесей: (1) 1,95% изофлюран, 100 ppm Вещества А (800 ppm-час) плюс 3,0% севофлюран или (2) 75 ppm Вещества А (600 ppm-час) плюс 3,0% севофлюран. Экспозиция Вещества А (800 ppm-час, но не 600 ppm-час) плюс севофлюран привела к появлению признаков нефротоксичности (повышение сывороточного креатинина в первый день после экспозиции, увеличенное выделение общего белка с мочой на третий день после экспозиции и патологическая гистология почек). Изменения были минимальны и носили обратимый характер, через день эти показатели восстанавливались до нормы [235].

1.2 Влияние анальгезии на исходы оперативных вмешательств

Одним из недостаточно контролируемых при общей анестезии механизмов реактивности организма является болевая чувствительность. Негативные эффекты боли могут проявляться на различных уровнях регуляции ЦНС, в том числе за счет активации нейрогуморальных систем, вовсе не контролируемых применением средств для анестезии [267]. Логичным выходом является дополнительное применение различных способов анальгезии.

В общей хирургии улучшение результатов оперативного лечения при применении этого подхода доказано в многочисленных крупных исследованиях [27, 270].

В современных условиях сердечно-сосудистые или легочные побочные эффекты блокады периферических нервов и местной анестезии минимальны. Однако риск потенциальных осложнений сохраняется, и блокада периферических нервов должна осуществляться с учетом адекватных мер безопасности анестезиологами с соответствующим опытом [115, 138].

Потенциально существенный побочный эффект – системная токсичность препаратов для местной анестезии [242]. При использовании методик для уточнения конфигурации зоны анестезии объемы вводимых местных анестетиков могут быть резко уменьшены [90, 144, 280], что обеспечивает снижение риска токсических побочных эффектов.

Кажется вероятным, что блокада периферических нервов должна быть более безопасной, чем общая анестезия, прежде всего благодаря отсутствию необходимости искусственной вентиляции легких. Однако доказательства этого предположения, вероятно, никогда не будут доступны из-за весьма небольшого числа связанных с анестезией серьезных осложнений [242].

Важным фактором безопасности при осуществлении регионарной анестезии является то, что можно уменьшить периоперационное потребление

опиатов или даже избежать их введения, в особенности при применении катетерных методов [135]. Вследствие этого побочные эффекты опиатов могут быть уменьшены при осуществлении регионарной анестезии.

Перидуральное обезболивание в комплексе методов интра- и послеоперационной анестезии в абдоминальной и торакальной хирургии было исследовано в большом количестве научных работ. Впоследствии был проведен ряд метаанализов, посвященных этому вопросу. Самый большой доступный метаанализ был издан в 2000 г. Rodgers et al. [271], который включал данные исследований, проведенных до января 1997 г.

Хотя объем и качество данного анализа высоки, есть некоторые недостатки, связанные с существовавшими стандартами исследований. Во-первых, анализ включал пациентов, подвергающихся различным методам регионарной анестезии, включая спинальную, перидуральную, или перидуральную анестезию в сочетании с общей анестезией по сравнению с одной общей анестезией. Такая существенная клиническая разнородность ограничивает достоверность данного метаанализа. Во-вторых, многие включенные в анализ исследования были небольшими, с объемом обследования менее 100 пациентов. В-третьих, самые старые исследования были выполнены в 1971, и многие в 1980-х. Соответственно эти данные просто не отражают современную клиническую практику. В-четвертых, у многих включенных исследований есть методологические недостатки. В свете этих проблем, главное заключение анализа Rodgers, что регионарная анестезия уменьшает смертность по сравнению с общей анестезией, сомнительно.

Проведенные с использованием более жестких подходов к отбору включенных исследований метаанализы привели к менее оптимистическим выводам.

Два исследования Кокрейновского сотрудничества показали преимущества перидурального обезболивания при хирургических операциях на органах брюшной полости [102] и в хирургии брюшной аорты [252].

Самым четким выводом является то, что перидуральная анестезия обеспечивает лучшее обезболивание по сравнению с опиатами. Использование перидурального обезболивания привело к уменьшению потребности в послеоперационной ИВЛ, снижению частоты послеоперационного инфаркта миокарда, уменьшению числа осложнений со стороны желудка и почек. Однако эти преимущества все же не обеспечивали существенного снижения смертности.

Спинальная анестезия – один из наиболее эффективных и безопасных методов в хирургии брюшной полости, малого таза и нижних конечностей. В большом количестве исследований были осуществлены попытки доказать эффективность данного варианта анестезии при различных операциях, главным образом у пожилых пациентов. В кокрейновском метаанализе было объединено 22 клинических исследования с включением 2567 пациентов, где регионарная (главным образом спинальная) анестезия сравнивалась с общей анестезией [252].

Несмотря на то, что во всех включенных исследованиях имелись методические проблемы, авторы выявили снижение риска для послеоперационного тромбоза глубоких вен (30% по сравнению с 47%), и острых послеоперационных осложнений (9.4% по сравнению с 19.2%) у пациентов с регионарной анестезией по сравнению с общей анестезией. Не было никаких доказательств уменьшения периоперационной смертности или других существенных показателей риска (инфаркт миокарда, легочная эмболия, и т.д.).

Luger et al. объединили в метаанализе 18715 пациентов из 34 рандомизированных контролируемых исследований, в которых спинальная анестезия сравнивалась с общей анестезией при операциях на бедре у пожилых пациентов. Их заключения оказались намного более оптимистичными по сравнению с вышеуказанным метаанализом, с четкой рекомендацией к использованию регионарной (спинальной) анестезии при оперативных вмешательствах на бедре у пожилых [226]. Вопреки другим

исследователям, Luger et al. выдвигают на первый план процесс принятия индивидуальных решений и мультидисциплинарный подход для оптимального ведения этих пациентов.

Возможные механизмы противовоспалительных эффектов региональной анестезии включают подавление продукции С-реактивного белка (СРБ) [207], снижение продукции цитокинов [192], и подавление активности симпатического отдела ВНС [219]. Так как послеоперационная боль, главным образом, вызвана воспалением ткани и активацией продукции СРБ, уменьшенное содержание цитокинов могло бы ограничить выраженность послеоперационной боли [145, 333]. Цитокины могут также влиять на развитие послеоперационной гипералгезии [217].

Martin et al. недавно исследовали возможные противовоспалительные эффекты блокады периферических нервов после операций в области колена. Они показали, что сочетанная блокада седалищного и бедренного нервов уменьшила клинические признаки воспаления (повышение местной температуры кожи и окружности колена) после вмешательства по сравнению с обезболиванием путем применения опиатов, в то время как содержание цитокинов в тканях и синовиальной жидкости (ИЛ-6, ФНО, ИЛ-1, ИЛ-10) и плазменные концентрации (ИЛ-6, ИЛ-1 β , ФНО, ИЛ-10, sФНО-R1) не различались между группами, включенными в исследование [232].

Freise et al. в эксперименте показали, что перфузия печени и печеночный воспалительный ответ находятся под влиянием торакальной перидуральной анестезии независимо от сердечной функции. Эти исследования свидетельствуют, что торакальная перидуральная анестезия может вызвать эффективный симпатический блок с последующим подавлением воспалительной реакции [254]. Эффекты торакальной перидуральной анестезии в отношении СРБ у пациентов, подвергающихся шунтированию коронарных артерий, были исследованы Palomero et al. Несмотря на уменьшенный воспалительный ответ при проведении перидуральной анестезии, этот эффект не отражался на клинических результатах [260].

Исследование уровня болевых ощущений в покое и в движении после операций на колене показало улучшение результатов в раннем послеоперационном периоде и спустя 1 месяц после вмешательства при проведении региональной анестезии по сравнению с системным применением опиатов [158]. Эти результаты были подтверждены в исследовании Capdevila et al., где непосредственные и отдаленные послеоперационные результаты были значительно лучше после осуществления перидуральной анестезии и блокады периферического нерва по сравнению с системной терапией боли [125]. Болюсное или непрерывное введение анестетика через перинеуральные или перидуральные катетеры обеспечивает лучшие результаты в послеоперационном периоде.

Известны сердечные и легочные эффекты региональной анестезии. Принимая во внимание, что прямые сердечные и легочные эффекты блокады периферических нервов незначительны, регионарная анестезия вызывает глубокий симпатический блок с соответствующим влиянием на сердечный выброс и перфузию. Доказано, что торакальная перидуральная анестезия может использоваться даже при сердечной недостаточности [229]. По результатам метаанализа [302], перидуральная анестезия во время операции на сердце уменьшает частоту послеоперационных наджелудочковых аритмий и дыхательных осложнений, но категорические заключения относительно смертности, инфаркта миокарда и инсульта было невозможно сделать из-за неоднородности данных, хотя отмечено снижение риска сердечно-легочных осложнений.

При исследовании воздействия перидуральной анестезии у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких на результаты операции на органах брюшной полости было выявлено уменьшение частоты послеоперационных легочных осложнений, главным образом, у больных с тяжелой степенью заболевания [304].

Powell et al. сравнили влияние паравертебральной блокады с торакальным перидуральным блоком по частоте основных осложнений

пульмонэктомии [266]. Хотя некоторые данные свидетельствуют в пользу проведения паравертебральной блокады относительно уровня послеоперационных осложнений в этом исследовании, для определения оптимального метода регионального обезболивания во время операции на легком требуются дополнительные данные.

Вероятно, что уменьшение дозировки или отсутствие применения опиатов оптимизировало легочные функции в послеоперационном периоде при проведении регионарной анестезии. Однако использование регионарной анестезии при обширных оперативных вмешательствах должно быть тщательно сбалансировано. Индивидуальная оценка степени риска и наличие необходимой квалификации врача представляют важные факторы для достижения оптимальных эффектов регионарной анестезии при хирургических вмешательствах на органах грудной и брюшной полости [215].

Послеоперационная кишечная непроходимость играет большую роль в структуре послеоперационных осложнений и является важным фактором повышения летальности. Торакальная перидуральная анестезия вызывает подавление симпатической активности, улучшенное микроциркуляции с последующим улучшением функции кишечника [123, 220, 239]. Профилактика и лечение послеоперационной кишечной непроходимости является многофакторной задачей и должно включать снижение дозировки или отказ от опиатов, использование перидуральной блокады, декомпрессию кишечника и коррекцию нарушений электролитного баланса.

Влияние регионарной анестезии на функции тромбоцитов хорошо изучено [118, 197, 238, 317]. Недавние публикации показывают, что перидуральная анестезия также предотвращает периоперационный венозный застой [181, 216], частота периоперационных венозных тромбозов может быть значительно уменьшена [186]. Местные анестетики действительно оказывают прямое влияние на функции тромбоцитов [98, 100, 241]. Таким образом, комбинация косвенных и прямых механизмов влияния

региональной анестезии на свертывание крови, как полагают, определяет ее антитромботические эффекты.

Исследования *in vivo* и *in vitro* определили характеристики нескольких механизмов, посредством которых оперативное лечение злокачественных новообразований может влиять на клеточный иммунитет. Это операционный стресс, связанный с массивным повреждением тканей, негативное влияние препаратов для общей анестезии и использование опиатов в периоперационном периоде. В настоящее время рассматривается гипотеза о том, что региональная анестезия может оказывать влияние на риск рецидивов рака несколькими путями: снижая нейроэндокринный ответ на интраоперационное повреждение тканей, ограничивая использование препаратов для общей анестезии и снижая потребление опиатов [126].

Влияние применения региональной анестезии на риск рецидивирования рака – один из ключевых вопросов современной анестезии. Доказательство того факта, что анестезия может влиять на исходы хирургического лечения рака подняло бы нашу специальность на новый уровень.

Первичный ретроспективный анализ коэффициентов выживаемости после оперативных вмешательств у больных раком молочной железы показал, что существенно лучшие результаты были ассоциированы с паравертебральной анестезией (безрецидивная выживаемость 94%) по сравнению с больными, получавшими общую анестезию (77%) [250], проводится мультицентровое исследование, результаты которого определяют достоверность этого ретроспективного анализа [124, 264].

Положительное влияние региональной анестезии на результаты оперативного лечения рака было также установлено при аденокарциноме простаты.

С другой стороны, Myles et al. не выявили положительной корреляции между использованием перидуральной анестезии и исходами оперативного лечения новообразований органов брюшной полости [249].

Поэтому исследования в настоящем направлении продолжаются, и требуются дополнительные доказательства влияния способа анестезии на исходы при оперативном лечении злокачественных новообразований.

1.3 Воздействие анестезиологического пособия на иммунитет и его роль в онкохирургии

Все шире распространяется мнение, что у интраоперационной анестезии могут быть не только непосредственные, но и существенные отдаленные последствия [251, 289].

Имеется аналогия между развивающейся в послеоперационном периоде раневой инфекцией и метастазированием после радикального онкохирургического вмешательства [146]. В обоих случаях, этот принцип означает, что в интраоперационный период, как в наиболее критический момент, подавление защитных механизмов организма может вызвать долгосрочные негативные последствия. Уже давно признано, что адекватное анестезиологическое пособие играет определенную роль в предотвращении послеоперационной раневой инфекции. Роль анестезии в улучшении долгосрочных результатов после операции по удалению злокачественной опухоли до сих пор вызывает интерес. Концепция о том, что мероприятия, проводимые в интраоперационном периоде, влияют на долгосрочные результаты операции по удалению злокачественной опухоли, основана на знаниях о биологии опухоли и ее взаимодействии с защитными системами организма [203].

Вероятность метастазирования опухоли зависит от баланса между метастатическим потенциалом опухоли и защитными системами организма [291].

Согласно одной из теорий метастазирования [97] описывает прогрессивный рост первичной опухоли, во время которого питание происходит по существующим средствам диффузии. Однако при достижении

первичной опухолью определенных размеров требуется образование новых сосудов. Синтезируются и выделяются ангиогенные факторы, формируются коллатерали из смежных тканей. Опухолевые клетки, которые генотипически и фенотипически разнообразны, поступают в системный кровоток чаще всего через лимфатическую систему. Эти опухолевые клетки мигрируют и формируют эмболы. Большинство этих клеток разрушается иммунной системой организма [225].

Выжившие опухолевые клетки попадают в кровеносное русло отдаленных органов, проникают из сосудов в ткани, пролиферируют, в конечном итоге развивается их собственное кровоснабжение, что определяет формирование отдаленного метастаза. Медиаторами этого процесса ангиогенеза являются сосудистый эпидермальный фактор роста (VEGF) и простагландин E2 [253]. В настоящее время признано, что метастазы будут развиваться только в определенных органах и это является результатом действия биологически уникального микроокружения [212]. Сами опухолевые клетки являются продуктом эволюционного процесса, в течение которого они случайно мутируют и проходят отбор. В начальной стадии опухолевые клетки могут не вызывать иммунного ответа. Это стадия рассматривается как фаза неконтролируемой пролиферации и случайной мутации [291]. Чем дальше они мутируют, тем в большей степени приобретают антигенные свойства. Это – фаза распознавания, уничтожения и отбора иммунорезистентных клеток. В конечном счете, развитие опухоли сопровождается развитием механизмов избегания или подавления иммунного ответа.

Интактная, не имеющая признаков угнетения иммунная система, в первую очередь – ее клеточное звено – является основной защитой организма от развития метастазов новообразования [291]. Натуральные киллеры (NK) – первичная защита против раковых клеток [109]. Это субпопуляция больших гранулоцитов, которые распознают и лизируют опухолевые клетки.

Многочисленные исследования показали обратную зависимость между клеточной активностью натуральных киллеров во время операции и развитием метастазирования. Имеются данные о том, что пациенты с низким уровнем активности натуральных киллерных клеток, имеют также более высокую заболеваемость раком [121]. Исследования на животных показали, что стресс-индуцированное снижение активности натуральных киллеров может послужить причиной ускорения развития опухоли [106]. Интерлейкин-2 (IL-2) и интерферон- γ (IFN- γ) являются важными активаторами натуральных киллеров [94].

Еще одной важной составляющей противоопухолевой активности системы иммунитета является функция цитотоксических Т-клеток. Пациенты с высокой цитотоксической активностью в отношении первичного локализованного рака легких достигли полной ремиссии на 5 лет, в то время как ни один из пациентов в данном исследовании, имевший низкую цитотоксичность не выжил [311]. Мононуклеарные и дендритные клетки также обладают антиметастатическими функциями.

Как уже упоминалось, в конечном итоге появление опухолевых клеток, резистентных в отношении механизмов клеточного иммунитета, является основным моментом развития метастазов. Опухолевые клетки из метастазов у иммунокомпетентных мышей имеют генетические повреждения, которые защищают их от иммунного ответа [160].

Клеточно опосредованный иммунитет не уничтожает первичную опухоль, однако он может устранить минимальные остаточные явления болезни. У многих пациентов имеются остаточные раковые клетки в участках, таких как костный мозг, но они не идут на развитие метастазов [228].

Оперативное вмешательство является основой лечения солидных опухолей. В англоязычной литературе для описания опухолевых клеток, остающихся после радикальной операции, используется термин «minimal residual disease». В качестве последнего может выступать небольшое

количество опухолевых клеток в операционных полях, невыявленные метастазы в лимфоузлы или более отдаленные микрометастазы [133].

Исследования, проведенные в том числе в клинических условиях, показали, что оперативное вмешательство само по себе может способствовать развитию метастазов, причем важным механизмом такового является стрессорное ингибирование активности натуральных киллерных клеток [106].

На настоящем уровне знаний представляется возможным наличие четырех механизмов оперативного вмешательства, которые могут способствовать метастазированию:

I. Разрушение опухоли во время операции может сопровождаться поступлением опухолевых клеток в кровоток. Подтверждением тому служит повышение числа опухолевых клеток в крови, определяемых с помощью полимеразной цепной реакции [336].

II. Наличие первичной опухоли может ингибировать ангиогенез и, следовательно, удаление опухоли может устранить защиту от неоангиогенеза [286].

III. Местное и системное высвобождение фактора роста опухоли во время операции может способствовать как местному рецидиву опухоли, так и развитию отдаленных метастазов. Уровни эпидермального фактора роста и трансформирующего фактора роста- β повышены, как и эндотелиальный фактор роста сосудов. Кроме того, содержание анти-ангиогенных факторов, таких как ангиостатин и эндостатин, при операции может уменьшаться [109].

IV. Существует интраоперационная иммуносупрессия, включающая негативное воздействие на механизмы клеточного звена иммунной системы. Это является результатом нейроэндокринной и цитокиновой стрессорной реакции на операционную травму [122], а также следствием действия анестетиков и других интраоперационных факторов.

Большая часть литературы о влиянии операции на исход опухолевого процесса в значительной степени устарела ввиду развития в последнее время

малоинвазивных технологий в хирургической практике. Так, известно, что лапароскопические вмешательства оказывают меньшее супрессивное воздействие на иммунную систему, чем лапаротомические [321]. Так, доказательными следует признать результаты ряда исследований, в том числе свидетельствующих о том, что лапароскопическая резекция колоректального рака позволила увеличить продолжительность безрецидивной выживаемости по сравнению с открытой резекцией [211]. Повышение степени операционного стресса приводило к увеличению частоты метастазирования при экспериментах на животных [310].

Обширное травматичное оперативное вмешательство обуславливает подавление клеточного звена системы иммунитета на несколько дней [291]. Имеется значимое уменьшение продукции цитокинов, которые стимулируют механизмы клеточного иммунитета (интерлейкин-2, интерлейкин-1, и интерферон- γ), а также увеличение продукции цитокинов (интерлейкин-10), подавляющих потенцирование клеточного иммунитета.

Также определяется уменьшение количества циркулирующих натуральных киллеров, цитотоксических Т-лимфоцитов, дендритных клеток, и Т-хелперов [122]. Есть указания, что пик иммуносупрессии наступает с 3 по 17 дни после вмешательства [133], и это может быть тем вероятным промежутком, в течение которого «minimal residual disease» может реализовать свой метастатический потенциал. Активация клеточного иммунитета может снизить вероятность метастазирования, даже если не предотвратила первичную опухоль [175].

Иммунологические эффекты анестезии изучаются *in vitro* и на животных моделях, и лишь в некоторых случаях при проведении клинических исследований.

Эффект внутривенного введения анестетических препаратов был изучен на крысах, которым вводились опухолевые клетки с одновременной анестезией различными препаратами [237]. При введении кетамина и тиопентала количество жизнеспособных опухолевых клеток, которые были

обнаружены в легких при вскрытии, увеличивалось в 5,5 и 2,0 раза соответственно. Выживаемость раковых клеток не возрастала у крыс, подвергшихся воздействию пропофола и диазепама.

В том же исследовании кетамин и тиопентал, но не пропофол, существенно подавляли активность натуральных киллеров. Все три препарата вызвали уменьшение содержания натуральных киллеров по сравнению с исходным. Выявлена корреляция между количеством жизнеспособных опухолевых клеток, обнаруженных при аутопсии, и активностью натуральных киллеров при анализе данных объединённых групп, но не тогда, когда они были проанализированы отдельно.

Ингибирующее влияние кетамина на активность натуральных киллерных клеток было показано в другом исследовании [196].

Интересно, что связанный пропофол (пропофол-докосагексанат и пропофол-экозапентанат) рассматривался как препарат для лечения рака молочной железы, так как данные соединения ингибируют клеточную адгезию, миграцию и стимулируют апоптоз в клетках рака молочной железы [296].

Изофлюран и галотан препятствуют стимуляции цитотоксичности натуральных киллеров у мышей [231]. Многократные исследования *in vitro* продемонстрировали эффекты, которые могут иметь определенное значение в лечении новообразований. Например, севофлюран влияет на высвобождение цитокинов (ИЛ-1 β и ФНО- α , но не интерлейкина-2) НК и НК-подобными клетками *in vitro* [240].

Данные клинических исследований являются более трудными для интерпретации, поскольку имеет место воздействие значительно большего числа факторов, влияющих на опухоль, состояние иммунной системы и другие механизмы защиты организма.

По крайней мере, в одном крупном анализе показано, что применение общего обезболивания при удалении первичной меланомы было связано со снижением выживаемости (относительный риск 1,46) по сравнению с

местной анестезией [285]. Авторы объясняли различие результатов непосредственными негативными эффектами общей анестезии. Общая анестезия уменьшала объем пула циркулирующих натуральных киллеров у пациентов, перенесших оперативные вмешательства [117]. Функциональные показатели нейтрофилов, макрофагов, дендритных клеток и Т-лимфоцитов также были при этом нарушены [289].

Закись азота влияет на синтез ДНК, пуринов и тимидилата и угнетает хемотаксис нейтрофилов [328]. Это воздействие подавляет образование кроветворных клеток, которые необходимы для контроля над опухолью. Снижается функция нейтрофилов, пролиферация моноклеарных клеток. В опытах на мышах было показано ускорение развития метастазов рака легких и печени при использовании закиси азота, причем это был самый мощный изученный стимулятор роста метастазов печени среди анестетиков [292].

Воздействие анестезии закисью азота на рецидивы колоректального рака у людей после операции являлось предметом повторного обследования в группах лиц, подвергавшихся колэктомии [150, 151]. В одной группе анестезия была осуществлена введением 65% закиси азота и кислорода, в то время как другая группа получила газовую смесь 65% закиси азота + 35% кислорода с одновременной внутривенной анестезией. Не было обнаружено никаких различий между двумя группами в отношении рецидива рака.

Противораковый эффект лидокаина был выявлен *in vitro* с использованием клеток рака языка [278]. Лидокаин в клинических концентрациях был использован с целью прямого тормозящего действия на рецептор эпидермального фактора роста, тем самым препятствуя распространению опухолевых клеток. Кроме того, было показано, что он ингибирует способность раковых клеток у человека к инвазии [227]. *In vitro* ропивацин подавляет рост атипичных клеток у пациентов с язвенными колитами [233]. Есть и другие данные, подтверждающие антипролиферативное и цитотоксическое действия на опухолевые клетки местных анестетиков.

Применение опиоидов как интраоперационно, так и для продолжительной анальгезии оказывает супрессивное действие на клеточно-ассоциированный и гуморальный иммунитет [288]. Эти эффекты включают подавление активности НК-клеток, продукции иммунорегуляторных цитокинов, фагоцитарную активность и продукцию антител [314]. У крыс наблюдается дозовая зависимость угнетения клеточной цитотоксичности морфина [103]. Подавление является налоксон-чувствительным. Морфин в клинически значимых дозах увеличивает ангиогенез и способствует росту рака груди у мышей [171].

Интраоперационное применение опиоидов также подавляет клеточную цитотоксичность, что показано в клинических исследованиях [104]. Одна группа пациентов в данном исследовании получила высокие дозы фентанила (75-100 мг/кг) и вторая группа получала меньшую дозу фентанила (до 6 мг/кг). Через 24 часа после операции степень подавления цитотоксичности в обеих группах была сходной (около 20%). Это подавление было более длительным в группе применения высоких доз анестетика, что проявилось и на второй день после операции. Это же исследование *in vitro* показывает воздействие человеческого рекомбинантного ИЛ-2, ИФН- α и ИФН- β . Подавление функции натуральных киллеров в этом исследовании было полностью компенсировано введением ИФН- α и ИФН- β .

Данный эффект опиоидов может быть опосредован нейроэндокринными реакциями, которые они вызывают. На здоровых добровольцах также было показано, что компоненты их клеточного иммунитета, в том числе цитотоксичность НК-клеток, подавляется введением морфина [338].

В отличие от приведенных выше результатов, у крыс было продемонстрировано благотворное влияние интраоперационного, особенно предоперационного применения морфина при лапаротомии [259]. В этом исследовании индуцированное хирургическим вмешательством увеличение опухоли было уменьшено у всех крыс, которые получали морфин, и оно было более выраженным, если морфин вводили до операции. Это может

свидетельствовать о роли предоперационного применения морфина, как способа уменьшения метастазирования, связанного с операционным повреждением. Эффект морфина также был продемонстрирован в отношении подавления опухолевого роста и метастазирования, причем он коррелировал со степенью снижения болевой чувствительности [282].

Трамадол, который обладает норадренергической и серотонинергической активностью в дополнении к своим действиям на опиоидные рецепторы, стимулирует активность НК-клеток, как у грызунов, так и у людей. Кроме того в экспериментальной модели трамадол был применен для снижения количества метастазов рака легких, индуцированных хирургическим путем, а также для предотвращения стресс-индуцированного подавления активности НК-клеток [162]. У морфина подобные эффекты выявлены не были. Различия между морфином и трамадолом показаны в клиническом исследовании у лиц, которые перенесли гистерэктомию при раке матки, и сразу после операции получили либо 10 мг морфина или 100 мг трамадола [276]. Подавление пролиферации Т-лимфоцитов наблюдалось в обеих группах, но более длительно оно оставалась подавленной только в группе введения морфина. Ни операция, ни морфин не действовали на активность НК-клеток, в то время как при применении трамадола было показано повышение активности НК-клеток. Долгосрочные эффекты изучены не были.

Нестероидные противовоспалительные препараты подавляют синтез простагландинов [330] посредством ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ). Опухолевые клетки выделяют простагландины, что может являться механизмом, избегания клеточного иммунного ответа. Ингибиторы ЦОГ-2 обладают противоопухолевым и антиангиогенным свойствами на экспериментальной модели [107, 176].

Ингибитор ЦОГ-2 (этодолак) был применен для уменьшения вредного воздействия операции удаления злокачественной опухоли в отношении простагландиновой регуляции в сочетании с пропранололом. Разовое

предоперационное введение было достаточно эффективным. Целекоксиб, ингибитор ЦОГ-2 используется в клинической практике для подавления хронической морфин-индуцированного стимулирования ангиогенеза, опухолевого роста, развития метастазов [147].

Клетки рака молочной железы гиперэкспрессируют ЦОГ-2. Женщины с длительным ингибированием ЦОГ-2 могут иметь меньшую частоту рака молочной железы [176].

По поводу влияния регионарной анестезии на клинические результаты лечения злокачественных новообразований имеются два крупных ретроспективных анализа. Один показал 57% снижение частоты рецидивов опухоли в случае проведения эпидуральной анестезии при открытой простатэктомии по сравнению с послеоперационной опиоидной анальгезией (период наблюдения – 2,8-12,8 лет) [106]. В другом представлены данные о снижении частоты рецидивов или развития метастазов у больных после первичного оперативного вмешательства по поводу рака молочной железы в 4 раза при проведении общей и паравертебральной анестезии по сравнению с общей анестезией и обезболиванием морфином (продолжительность наблюдения до 32 месяцев) [188]. Относительно недавно проведено повторное обследование рандомизированных пациентов, получавших для общую анестезию с или без эпидуральной анестезии при радикальной простатэктомии [322]. Первичными конечными точками анализа были анальгезия, кровопотеря и потребность в переливании крови. Это исследование не показало различий между двумя группами при анализе клинически или лабораторно определенного рецидива рака предстательной железы. Показана высокая эффективность и позитивная прогностическая роль применения эпидуральной анестезии при абдоминальных операциях у онкологических больных [5].

На сегодняшний день не существует опубликованных данных проспективных исследований на людях, специально разработанных для

выявления влияния регионарной анестезии на исходы лечения злокачественного новообразования.

Ряд исследований с использованием анимальных моделей демонстрируют достоверное влияние регионарной анестезии на отдаленные результаты хирургического удаления злокачественной опухоли.

В частности, выявлено, что общая анестезия севофлюраном и лапаротомия подавляют противоопухолевую функцию мононуклеарных клеток печени (Т-хелперы), а спинальный блок предотвращает этот негативный эффект [137]. Это исследование также показало уменьшение числа метастазов рака печени при анестезии севофлураном в сочетании со спинальным блоком по сравнению с применением одного севофлурана.

Положительный эффект спинальной анестезии у крыс, перенесших лапаротомию, был показан в другом исследовании [134]. Одна группа животных получала галотан для общей анестезии и морфин системно, в то время как другая группа получала галотан для общей анестезии, но с добавлением бупивакаина и морфина для спинальной анестезии. Воздействие лапаротомии при проведении общей анестезии в 17 раз повышало частоту метастазов в легких, тогда как дополнительное спинальное обезболивание снизило этот показатель на 70%.

Наблюдалось также снижение цитотоксической активности НК-клеток при операции под общей анестезией по сравнению с контрольной группой. Был сделан вывод, что хирургическое вмешательство у крыс способствует развитию метастазов, но этот эффект может быть значительно ослаблен путем проведения регионарного обезболивания.

Влияние регионарной анестезии на клетки рака молочной железы у человека *in vitro* было рассмотрено в исследовании [243]. При исследовании сыворотки крови пациентов, получавших сочетание пропофол – паравертебральная анестезия было установлено, что она ингибирует пролиферацию, но не миграцию эстроген-отрицательных клеток рака молочной железы, по сравнению с анестезией севофлураном в сочетании с

опиоидами. Это представляется важным, поскольку имеется корреляция между увеличением клеточной пролиферации и ухудшением прогноза у нелеченных больных [293].

Развитие эффектов регионарной анестезии в отношении улучшения отдаленных результатов после операции по поводу удаления злокачественной опухоли можно отнести к трем различным механизмам [292]. Во-первых, регионарная анестезия ослабляет иммуносупрессивный эффект оперативного вмешательства, связанный с болевым стрессом. Регионарная анестезия ингибирует нейроэндокринные реакции стресса [109]. Во-вторых, пациенты, которые получают регионарную анестезию имеют более низкий опиоидный порог. Паравертебральная анестезия может снизить опиоидный порог после операции [14, 252]. Опиоиды способны сами тормозить клеточный иммунитет и противораковую защиту организма. Наконец, при использовании регионарной анестезии в дополнении к общей анестезии, объем препаратов, используемых для общей анестезии во время операции можно и нужно уменьшать.

Острая послеоперационная боль подавляет активность НК-клеток [257, 258]. Оптимизация послеоперационного обезболивания может уменьшить послеоперационное ингибирование защитных антиопухолевых механизмов, в том числе связанных с функцией НК-клеток. Это было продемонстрировано на экспериментальных моделях [326].

Потенциально негативные эффекты острой боли трудно отделить от последствий использования опиоидов. Один из выводов заключается в том, что *in vivo* опиоиды улучшают противоопухолевую резистентность организма только при послеоперационной боли, но применение опиоидов в данных условиях может способствовать иммуносупрессии и развитию метастазов [113].

Таким образом, была четко продемонстрирована значимость механизмов клеточного иммунитета в плане отдаленных результатов радикального хирургического лечения злокачественной опухоли. Моделирование на

животных и клинические исследования указывают на активность НК-клеток в интраоперационном периоде, как существенный фактор в определении результата лечения после радикальной операции. Важную роль играют также другие компоненты защиты организма [298].

Как полагают некоторые авторы, следующим шагом могут стать исследования, в которых оценивается не только эффект анестезии и других интраоперационных факторов на показатели противоопухолевой защиты, такие как активность НК-клеток, но также влияние анестезии на отдаленные исходы рака [24].

Ретроспективный анализ показал потенциальную выгоду от регионарной анестезии при операциях по поводу рака молочной железы и рака предстательной железы, в этой области ведутся проспективные рандомизированные контролируемые исследования.

Таким образом, приведенный обзор литературы показал, что несмотря на значительные достижения анестезиологии в области онкохирургии, методики анестезиологического пособия, которая бы в полной мере отвечала заявленным требованиям не существует. Ни изолированная тотальная внутривенная анестезия, ни эндотрахеальная анестезия современными ингаляционными анестетиками, ни один из вариантов проводниковой блокады не лишен очень существенных недостатков. В связи с вышеизложенным, возникает мысль о комбинированном или сочетанном применении известных технологий с целью нивелирования их недостатков и потенцирования достоинств. Обоснованию целесообразности применения такой методики в хирургии новообразований органов брюшной полости и посвящено настоящее исследование.

1.4 Раннее энтеральное питание и его роль при оперативных вмешательствах на органах верхнего отдела ЖКТ

По мнению большинства исследователей, в раннем постагрессивном (послеоперационном) периоде, обеспечение потребностей в нутриентах и коррекция метаболических нарушений у оперированных больных не может быть достигнута без включения в комплексную терапию искусственного питания, основой которого является обеспечение организма больного питательными веществами в соответствии с его особыми потребностями [230]. Однако до настоящего времени многие вопросы, связанные с его реализацией, остаются малоизученными. Прежде всего, эти вопросы связаны с возможностями адекватного обеспечения организма питательными веществами и выбора способа искусственного питания в соответствии с метаболическими возможностями организма [234].

Имеются данные о невозможности или, по крайней мере, большой затруднительности полноценной коррекции недостаточности питания у оперированных онкобольных путем парентерального питания [246]. Кроме того, оно требует значительных материальных затрат [190] и представляет дополнительный риск ввиду необходимости инфузии значительных объемов жидкости [213, 247]. Кроме того, энтеральное питание способно стимулировать функции кишечника и организма в целом, что является положительным фактором в отношении реабилитации пациентов в послеоперационном периоде [265].

Вышеперечисленное является основанием для изучения целесообразности применения зондового питания в клинической практике.

Работами многих исследователей показано, что энтеральное введение питательных смесей улучшает жизнедеятельность эпителиоцитов, обеспечивает синтез незаменимых питательных веществ, в том числе, липопротеидов и арахидоновой кислоты, создает наиболее благоприятные условия для их включения в процессы обмена веществ [129].

Становление и развитие проблемы зондового питания связано с достижениями в области физиологии и биохимии пищеварения и обмена веществ, химии и технологии получения пищевых ингредиентов (модулей) и созданием на их основе смесей [221], совершенствованием конструкции зондов для питания и техники их проведения в требуемый отдел желудочно-кишечного тракта и внедрением специальных устройств для введения питательных смесей [182]. Выбор пути введения смесей должен определяться функциональным состоянием желудочно-кишечного тракта после операции [332].

Основным принципом создания питательных смесей для внутрижелудочного зондового питания является их сбалансированность по составу белков, углеводов, липидов, электролитов, микроэлементов и витаминов [273, 279, 320]. Смеси для зондового питания могут состоять как из натуральных продуктов, так и из отдельных компонентов – модулей: белкового, углеводного, жирового с последующим добавлением электролитов, микроэлементов и витаминов. Предпочтение отдается сочетанию модулей, обеспечивающему минимальную нагрузку на процессы гидролиза и всасывания нутриентов в желудочно-кишечном тракте.

В литературе имеются работы, в которых показан положительный эффект применения питательных смесей, содержащих эти компоненты (так называемые иммунодиеты), заключающийся в положительном влиянии на иммунный статус и снижении количества инфекционных осложнений [331, 339].

Использование изотоничных и изоосмотичных химусу, формирующемуся в условиях естественного пищеварения в гастродуоденальном отделе желудочно-кишечного тракта, растворов и питательных смесей после оперативных вмешательств на ЖКТ по поводу рака пищевода и желудка позволило установить благоприятное влияние зондового питания, как в плане коррекции послеоперационных

метаболических нарушений, так и улучшения функционального состояния желудочно-кишечного тракта [95, 139, 272].

Однако, несмотря на выраженный положительный эффект, эти питательные смеси ввиду низкого содержания питательных веществ лишь частично позволяют удовлетворять энергетические и пластические потребности организма, что требует применения парентерального питания [248].

Анализ работ, посвященных применению энтерального зондового питания полностью обеспечивающего энергетические и пластические потребности организма, показывает, что лимитирующим фактором для его использования является угнетение процессов переваривания и всасывания в тонкой кишке [183].

Мнение большинства авторов о сроках начала зондового питания является общим – его необходимо начинать как можно раньше [17, 19, 218]. Создавая нагрузку на ферментативные и транспортные системы, раннее зондовое питание способствует ускорению их восстановления, препятствует развитию парезов кишечника [189]. Предпочтение отдается раннему внутрикишечному зондовому питанию, поскольку в послеоперационном периоде скорость восстановления функционального состояния кишечника выше, чем желудка. Более того, активация желудочного пищеварения, сопровождающаяся закислением среды, что в случае вмешательств на верхних отделах ЖКТ способствует повышению риска повреждения области анастомоза [268].

Создание полифункциональных зондов специальной конструкции, позволяющих одновременно с введением питательной смеси проводить аспирацию невсосавшейся смеси или декомпрессию [327] сделало возможным проведение зондового питания у больных с частично нарушенной функцией кишечника.

Основные клинические эффекты энтерального зондового питания заключаются в благоприятном влиянии на функциональное состояние

желудочно-кишечного тракта – восстановление переваривающей, всасывательной и двигательной функций [287], следствием чего является уменьшение количества послеоперационных парезов и параличей кишечника.

Наряду с высокой клинической значимостью, считается, что зондовое питание экономически более эффективно, чем парентеральное: стоимость зондового питания в 2,6-3,0 раза ниже стоимости парентерального [174].

Таким образом, наиболее решенными следует признать вопросы зондового питания при состояниях с сохранной функцией желудочно-кишечного тракта. Однако и в этом случае вопрос об объемах внутривенного инфузионного пособия и внутрижелудочного зондового питания остается недостаточно выясненным, особенно при расширенных операциях с лимфодиссекциями. Поскольку операционная кровопотеря является состоянием, требующим массивной инфузионной терапии, вопрос о раннем включение энтерального пути введения растворов, в ее состав, приобретает особый интерес [323]. По-видимому, в остром периоде у таких больных вопросы наиболее полного удовлетворения энергетических и пластических потребностей организма не должны быть первостепенными: на первый план выходит требование коррекции волевических нарушений [108]. Вопрос о возможности использования энтерального пути введения растворов и питательных смесей с этой целью остается неисследованным.

Несмотря на то, что при целом ряде патологических состояний (острая тонкокишечная непроходимость, перитонит) всасывательная функция тонкой кишки достаточно хорошо изучена, что позволяет выбрать оптимальные сроки назначения зондового питания и рациональные соотношения между энтеральным и внутривенным питанием, вопрос о сроках восстановления функционального состояния тонкой кишки у больных после расширенных операций остается исследованным недостаточно.

Таким образом, в настоящее время многие теоретические и практические вопросы применения искусственного питания в инфузионной

терапии неотложных состояний остаются нерешенными. Отсутствуют сведения о соотношении парентерального и энтерального зондового питания в программе искусственного питания в раннем постагрессивном периоде, не определены сроки перехода от парентерального к энтеральному зондовому питанию. Нет данных о соотношении объемов инфузионно-трансфузионных сред и препаратов искусственного питания. Практически не исследована эффективность действия введения растворов и питательных смесей на состояние гемодинамики, волегии, кислородтранспортной функции крови, метаболические процессы при включении искусственного питания в комплексное инфузионное пособие после расширенных и объемных операций на органах ЖКТ [309].

У большинства больных, находящихся на лечении в отделениях интенсивной терапии, под влиянием экстремальных факторов (обширные хирургические вмешательства, гипоксия, интоксикация и др.) развивается комплекс реакций, имеющих как неспецифический, так и специфический характер [324]. Наиболее часто в клинической практике используется пробы с антигенами, вводимыми внутрикожно. Однако энергетическая реакция не всегда связана с расстройствами питания, и может явиться результатом септических осложнений, стероидной терапии, массивных оперативных вмешательств, почечной недостаточности, что снижает ценность применения этих методов.

Показатели белой крови дают существенную реакцию на нарушения нутриционного статуса, особенно в условиях онкопроцесса, сопряженного с напряжением и дисфункцией иммунной системы [334]. Абсолютное число лимфоцитов не всегда является специфическим индикатором таких нарушений, оно может быть связано как с изменением объема циркулирующей крови, так и с проводимой химиотерапией, тяжелой травмой и сепсисом [325]. Исследователи обнаружили взаимосвязь состояния питания с показателями гуморального (иммуноглобулины G, M, A, синтез специфических антител), клеточного иммунитета (содержание

циркулирующих Т- и В-клеток) и факторами неспецифической иммунорезистентности [101]. До настоящего времени остается не выясненным вопрос, какие дефекты иммунной системы, связанные непосредственно с голоданием, приводят к инфекционным осложнениям. Более того, не определен вклад нарушений питания как такового наряду с другими конкурирующими условиями (рак, инфекция, применение лекарств) в возникновении этих дефектов. Поэтому дискуссии об использовании иммунологических методов исследования для оценки статуса питания продолжаются.

С исследовательскими целями используются результаты прямого изучения состава тела, позволяющие с большей точностью оценить массу жировой ткани и безжировую массу тела методом радиографического анализа, внеклеточную и клеточную массу тела методом разведения изотопов, содержание общего калия, азота и воды в организме путем нейтронного активационного анализа [315]. Однако высокая стоимость, трудоемкость и невозможность динамического исследования не позволяют использовать их в повседневной клинической практике.

Идеальный критерий для оценки белково-энергетической недостаточности (БЭН) должен отвечать следующим требованиям: 1) значительно изменяться у больных с БЭН; 2) не изменяться при отсутствии БЭН; 3) не зависеть от факторов, не относящихся к питанию; 4) при адекватном питании положительно изменяться. К сожалению ни один из имеющихся критериев не удовлетворяет всем четырем условиям, что определяет необходимость использования совокупности различных показателей. Использование метода балльной оценки степени изменения каждого из совокупности параметров можно объективно оценить не только степень нарушения питательного статуса, но и установить тип БЭН [4].

Несмотря на успехи, достигнутые в области создания и использования смесей для энтерального питания при различных патологических состояниях, вопросы практической организации энтерального питания являются

предметом обсуждения. Анализ последних публикаций показывает, что даже в крупных лечебных учреждениях при наличии обученного медицинского персонала, существуют реальные препятствия для осуществления полноценного энтерального питания. Так, специальными исследованиями, выполненными в отделении интенсивной терапии, установлено, что реально примененные объемы энтерального зондового питания были существенно ниже назначенных более чем у 30%, что, по мнению авторов, свидетельствовало о недостаточном нутриционном обеспечении больных и требовало более тщательного подхода к организации энтерального питания и контроля за выполнением назначений [209].

Проведение энтерального питания в стационаре требует наличие достаточного ассортимента питательных смесей для зондового питания, оборудования для подачи смесей, обученного медперсонала.

Согласно данным отечественной и зарубежной литературы, частота больничного голодания больных хирургического профиля, связанная с невозможностью естественного питания составляет более 50% [275, 287]. Следствием недостаточности питания являются увеличение степени риска оперативных вмешательств [182], количества послеоперационных осложнений [116, 79], сроков стационарного лечения [9, 224].

Анализируя в целом обширные данные, имеющиеся в научной литературе по предмету анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств по поводу злокачественных новообразований, следует отметить, что используемые способы интраоперационной анестезии считаются адекватными, в особенности ингаляционная анестезия с использованием современных препаратов. Однако особенности пациентов данной категории требуют применения наиболее эффективных и в то же время безопасных методов, так что возможности совершенствования далеко не исчерпаны. Существует комплекс проблем, связанных с необходимостью максимальной антиноцицептивной защиты на протяжении оперативного вмешательства и в периоперационном периоде. Адекватным представляется

широкое использование региональной анестезии и применение ненаркотических препаратов для аналгезии. Комплексный подход к ведению онкохирургических больных должен учитывать влияние используемых методов на иммунную систему. Важным аспектом, в особенности при операциях на органах желудочно-кишечного тракта, является обеспечение нутриционной поддержки и адаптация органов пищеварительной системы.

Глава 2

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в период 2010-2016 гг. на базе Регионального онкологического диспансера (РОД) г.Семей, Государственного медицинского университета (ГМУ) г.Семей с использованием диагностических ресурсов Клинического центра ГМУ г.Семей и Консультативно-диагностического центра г.Семей в соответствии с Протоколом, утвержденным на заседании Ученого совета СГМА от 28.05.2008 г.

2.1 Характеристика обследованных больных и проведенных хирургических вмешательств

Всего обследовано 438 больных, подвергавшихся оперативному лечению по поводу онкологических заболеваний органов ЖКТ.

Течение интраоперационного периода было анализировано у всех 438 пациентов, а послеоперационного периода – у 158 больных.

Критерии включения в исследование:

- возраст (40-69 полных лет);
- наличие клинически и морфологически верифицированного диагноза злокачественного новообразования органов брюшной полости;
- проведение радикального оперативного вмешательства в запланированном объеме, выполненного в условиях общей анестезии продолжительностью не менее 2 часов;
- наличие информированного согласия (в письменном виде) на участие в исследовании и проведение анестезии избранным методом.

Критерии исключения из исследования:

- наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации, выраженной кахексии, тяжелых степеней белковой недостаточности (массивный асцит, гидроторакс);

- прекращение оперативного вмешательства на его ранней стадии ввиду интраоперационной диагностики неоперабельности новообразования;

- неполнота обследования пациента

- отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе.

В исследования вошли пациенты с онкологическими заболеваниями, подлежащие радикальному хирургическому лечению и требующие сопоставимых по объему оперативных вмешательств на органах брюшной полости: – рак желудка, рак головки поджелудочной железы и рак толстой кишки (исключая терминальный отдел) (таблица 1).

Таблица 1

Распределение обследованных больных в зависимости от локализации опухолевого процесса

Патология	Число больных, включенных в исследование	% больных с данной патологией от общего числа
Рак желудка	320	73,1
Рак головки поджелудочной железы	66	15,0
Рак толстой кишки	52	11,9

Наибольшее число пациентов было подвергнуто оперативным вмешательствам по поводу рака желудка (73,1%). На втором месте находился рак головки поджелудочной железы (15,0%), минимальное число пациентов наблюдалось с раком толстой кишки.

Распределение обследованных больных в зависимости от нозологии и клинической стадии злокачественного новообразования представлено в таблице 2.

Таблица 2

Распределение оперированных больных злокачественными опухолями в зависимости от клинической стадии новообразования

Новообразование	I клин. стадия		II клин. стадия		III клин. стадия	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Рак желудка, n=320	10	3,1	106	33,1	204	63,8
Рак головки поджелудочной железы, n=66	-		17	25,8	49	74,2
Рак толстой кишки, n=52	-	-	12	23,1	40	76,9

Лишь несколько пациентов (3,1%), страдающих раком желудка было выявлено и оперировано в I клинической стадии заболевания, и только 1/3 – во II клинической стадии. Больные раком головки поджелудочной железы и толстой кишки все были оперированы во II и III клинической стадии, с явным преобладанием III клинической стадии.

Больные поступали в стационар в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст – $61,7 \pm 2,0$ года). Подобные возрастные характеристики онкологических больных, подлежащих оперативному вмешательству на органах ЖКТ, приводят и другие авторы.

На рисунке 1 представлено распределение обследованных больных по полу и возрасту

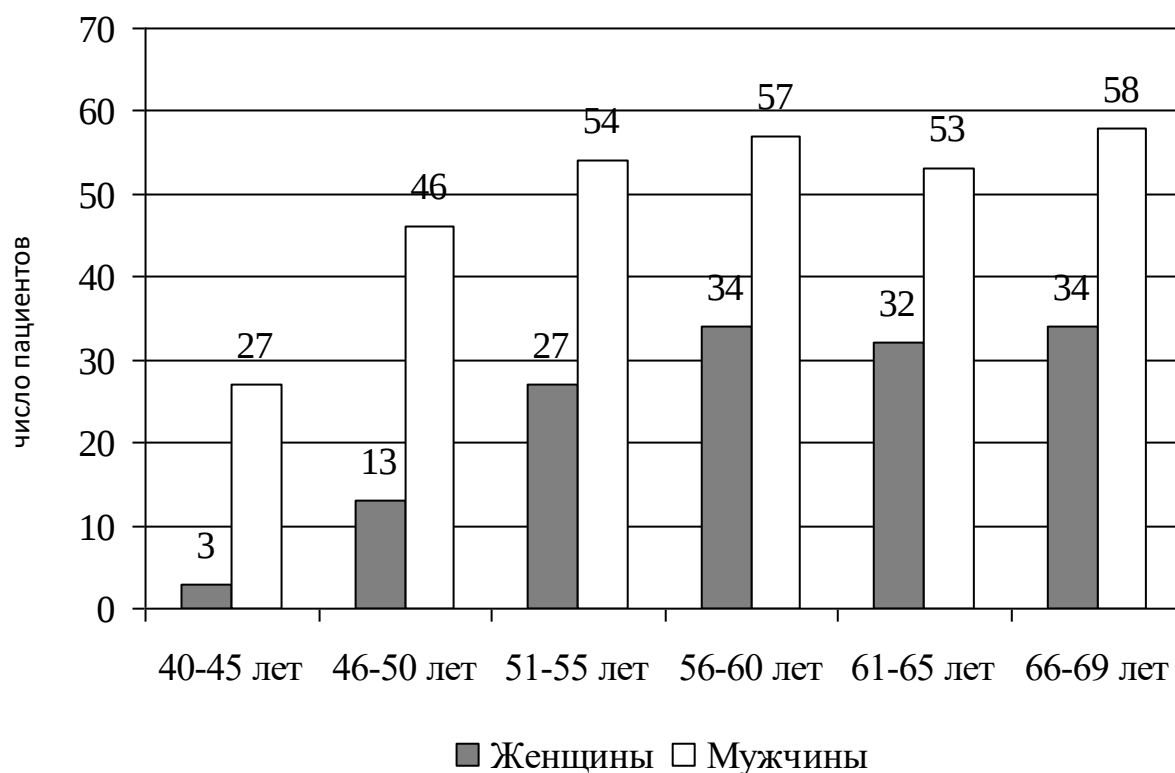


Рисунок 1 - Распределение оперированных больных
в зависимости от пола и возраста

Среди анализируемых пациентов преобладали мужчины, поскольку в структуре заболеваний, включенных в исследование, по крайней мере, рак желудка развивается и диагностируется чаще в данной гендерной группе. Соотношение мужчины: женщины составило 295: 143 (67,4% и 32,6% соответственно). Аналогичные сведения приводятся и другими исследователями.

У большинства пациентов диагностированы сопутствующие хронические заболевания: артериальная гипертензия I-III ст.; ИБС, стенокардия напряжения I-II ФК; постинфарктный кардиосклероз с ХСН до I ФК; хронический обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) с наличием хронической дыхательной недостаточности до I ФК; бронхиальная астма (БА) с наличием хронической дыхательной недостаточности до I ФК; хронические заболевания урогенитальной системы без ХПН (пиелонефриты, гломерулярная болезнь почек, аденома простаты); хронические заболевания

органов пищеварения (панкреатиты, холециститы, гепатиты различного генеза); дегенеративно-дистрофические заболевания опорно-двигательного аппарата; неврологические заболевания, включая последствия перенесенных острых нарушений мозгового кровообращения, не сопровождающиеся выраженным неврологическим дефицитом.

Предоперационная подготовка продолжалась от 2 до 5 дней и включала применение комплекса мероприятий, направленных на коррекцию функциональных расстройств, компенсацию нарушений водно-электролитного баланса, гемостаза, восполнение протеиновой недостаточности.

В зависимости от характера проведенного оперативного вмешательства обследованные больные распределены следующим образом (таблица 3).

Во всех случаях оперативные вмешательства сопровождались лимфодиссекцией в объеме, адекватном степени диссеминации злокачественного новообразования, т.е., согласно принятым в клинике подходам, требующим повышать степень выявленной пре- и интраоперационно диссеминации на 1 уровень.

Включенные в исследование пациенты не являлись специально подобранными по тяжести общего состояния, формы заболевания и хирургической тактики. Они имели типичные клинические проявления соответствующих стадий онкологических заболеваний ЖКТ, и им были выполнены принятые в современной онкохирургии и рекомендованные в рамках действующих национальных Протоколов оперативные вмешательства.

Таблица 3

Распределение больных в зависимости от нозологии и проведенного оперативного вмешательства

Злокачественное новообразование	Проведенные операции		
	характеристика	число больных	%
Рак желудка, n=320	гастрэктомия	239	74,7
	субтотальная резекция желудка по Бильрот II	63	19,7
	проксимальная резекция желудка	18	5,6
Рак головки поджелудочной железы, n=66	панкреато-дуоденальная резекция	49	74,2
	корпокаудальная резекция	17	25,8
Рак толстой кишки, n=52	резекция поперечно-ободочной кишки	8	15,4
	гемиколонэктомия слева	21	40,4
	гемиколонэктомия справа	23	44,2

В зависимости от характера вида примененной анестезии больные были разделены на 4 группы (рисунок 2).

Были использованы 4 варианта анестезии: тотальная внутривенная анестезия пропофолом; ингаляционная анестезия изофлюраном или севофлюраном; сочетанная анестезия (изофлюран или севофлюран в режиме ультраминимальных доз и пропофол) и комбинированная анестезия изофлюраном с эпидуральной блокадой.

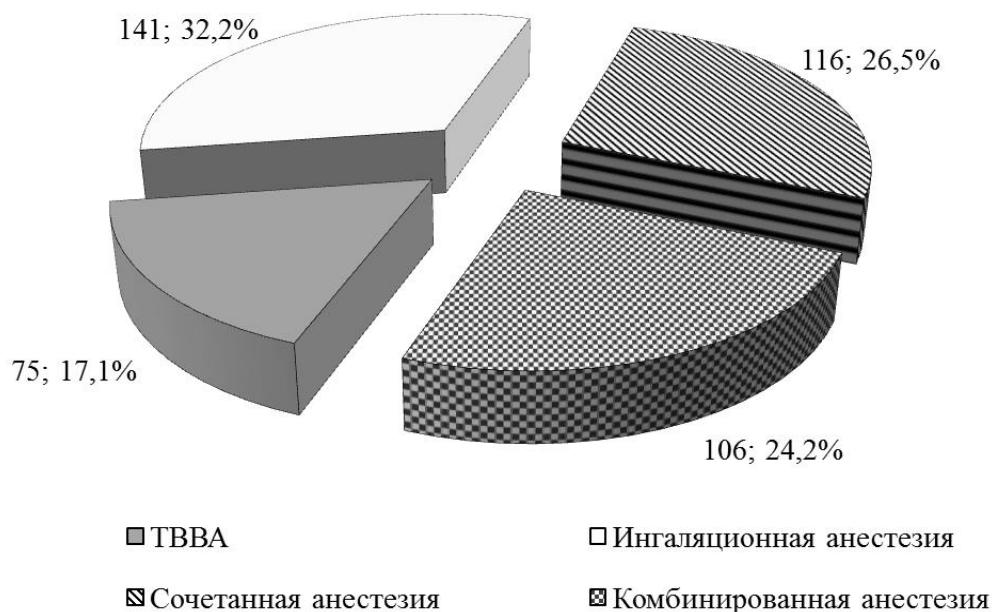


Рисунок 2 - Распределение оперированных больных в зависимости от проведенной анестезии

В группы обследованных было включено сравнимое число пациентов, достаточное для использования методов статистического анализа, принятых в биомедицинских исследованиях.

Рандомизация больных осуществлялась на этапе планирования операции. Для выделения групп была использована процедура, предусматривающая распределение суммы цифр ИИН пациента по принятым критериям. В результате число пациентов, включенных в группы в зависимости от анестезии, оказалось неодинаковым, но вероятность попадания пациента в ту или иную группу не различалась.

Сравниваемые группы больных сопоставимы по 6 существенным объективным признакам (возраст, пол, новообразования, объем проведенного оперативного вмешательства, сопутствующие заболевания, оценка по шкале ASA-анестезиологическая оценка физического состояния больных перед хирургическим вмешательством (таблица 4), т.е. их можно признать репрезентативными, а выявленные закономерности объективными.

Таблица 4

Сравнительная характеристика обследованных больных по группам

Признак		Группа больных в зависимости от анестезиологического пособия							
		ТВВА (пропофол), n=75 (группа 1)		ингаляционная анестезия, n=141 (группа 2)		сочетанная анестезия, n=116 (группа 3)		комбинированная анестезия, n=106 (группа 4)	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Средний возраст, лет		60,9±2,4		61,7±1,9		62,5±2,2		62,1±2,5	
Пол	муж., n=295	48	64,0	94	66,7	77	66,4	76	71,7
	жен., n=143	27	36,0	47	33,3	39	33,6	30	28,3
Заболевание	рак желудка, n=320	53	70,7	103	73,0	86	74,1	78	73,6
	рак головки поджелудочной железы, n=66	12	16,0	22	15,6	17	14,7	15	14,2
	рак толстой кишки, n=52	10	13,3	16	11,3	13	11,2	13	12,3
Опер. вмешательство	гастрэктомия, n=239	39	52,0	72	51,1	65	56,0	63	59,4
	субтотальная резекция желудка по Бильрот II, n=63	10	13,3	25	17,7	16	13,8	12	11,3

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	проксимальная резекция желудка, n=18	4	5,3	6	4,3	5	4,3	3	2,8
	панкреато-дуоденальная резекция, n=49	10	13,3	16	11,3	13	11,2	10	9,4
	корпокаудальная резекция, n=17	2	2,7	6	4,3	4	3,4	5	4,7
	резекция поперечно-ободочной кишки, n=8	2	2,7	2	1,4	2	1,7	2	1,9
	гемиколонэктомия слева, n=21	4	5,3	6	4,3	5	4,3	6	5,7
	гемиколонэктомия справа, n=23	4	5,3	8	5,7	6	5,2	5	4,7
Сопутствующие заболевания	артериальная гипертензия, n=239	41	54,7	79	56,0	60	51,7	59	55,7
	ИБС, стенокардия, ПИКС, n=75	13	17,3	26	18,4	17	14,7	19	17,9
	ХОБЛ или БА, n=82	15	20,0	29	20,6	20	17,2	18	17,0

Продолжение таблицы 4

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
	хронические заболевания урогенитальной системы, n=137	28	37,3	47	33,3	32	27,6	30	28,3
	хронические заболевания системы пищеварения, n=205	33	44,0	74	52,5	50	43,1	57	53,8
ASA	II, n=334	57	76,0	106	75,2	88	75,9	83	78,3
	III, n=104	18	24,0	35	24,8	28	24,1	23	21,7
Примечание – в графе % представлены показатели групп больных в зависимости от анестезиологического пособия									

Превентивное послеоперационное обезболивание проведено у 45 пациентов, оперированных по поводу рака желудка из группы сочетанной анестезии. Группу сравнения для них составили 43 больных из той же категории, репрезентативные по полу, возрасту и объему оперативного вмешательства.

Анализ течения послеоперационного периода в зависимости от его ведения осуществлен в двух группах больных раком желудка общей численностью 158 человек (таблица 5).

Таблица 5

Сравнительная характеристика больных групп послеоперационного ведения

Показатель	Группа сравнения, n=78		Основная группа, n=80	
	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5
Распределение по полу:				
мужчины, n=92	44	56,4	48	60,0
женщины, n=66	34	43,6	32	40,0
Средний возраст	60,4±2,7		61,7±2,5	
Оперативное вмешательство:				
гастрэктомия, n=110	54	69,2	56	70,0
субтотальная резекция желудка, n=48	24	30,8	24	30,0
Анестезиологическое пособие:				
ТВВА, n=30	14	17,9	16	20,0
ингаляционная анестезия, n=46	23	29,5	23	28,8

Продолжение таблицы 5

1	2	3	4	5
сочетанная анестезия, n=40	19	24,4	21	26,3
комбинированная анестезия, n=42	22	28,2	20	25,0

В группу сравнения вошли 78 пациентов, подвергавшихся стандартному для клиники послеоперационному ведению, в основную группу – 80 больных, ведение которых осуществлялось с использованием разработанных технологий послеоперационного ведения. Пациенты обеих групп перенесли оперативные вмешательства по поводу рака желудка. Не было значимых различий между группами по возрастно-половому составу, стадии новообразования, объему проведенных оперативных вмешательств, показателям анестезиологического и операционного риска, а также использованному анестезиологическому пособию. Таким образом, сравниваемые группы были репрезентативны по 6 основным признакам.

Материалы экспериментального исследования

Экспериментальное исследование проводилось на 40 десятидневных, белых беспородных крысах, самцах, массой от 190 до 220 г (средняя масса 201 ± 7 г) в возрасте 9-10 мес.

Эксперимент был рассмотрен и утверждён Этическим комитетом Государственного медицинского университета г. Семей, Казахстан (Протокол №3 от 11.03.2011 г.), в соответствии с Директивой Европарламента по защите животных, используемых для научных целей. Проведение экспериментов на животных и выведение животных из эксперимента проводились в соответствии с «Правилами проведения доклинических, медико-биологических экспериментов и клинических

испытаний в Республике Казахстан» Министерства здравоохранения Республики Казахстан от 25 июля 2007 года №442.

Животных содержали в виварии научно-исследовательской лаборатории Государственного медицинского университета г. Семей, которая являлась экспериментальной базой исследования, со свободным доступом к основной диете и водопроводной воде и кормили сбалансированным кормом, специально предназначенным, для лабораторных животных.

В зависимости от продолжительности анестезии животные были распределены на 3 подгруппы по 10 особей. В I подгруппе продолжительность анестезии составила 4 часа, во II подгруппе – 10 часов и в III подгруппе – 16 часов.

В группе эксперимента была проведена ингаляционная анестезия с использованием анестетика изофлюран в закрытом контуре (поглотитель углекислого газа – натронная известь). Дозировка анестетика осуществлялась в соответствии с принятой в клинической практике концентрацией паров изофлюрана (севоран) в закрытом контуре 0,3-0,5об.% и кислорода (50% во вдыхаемой смеси).

Для осуществления анестезии использовали специально изготовленное устройство, представляющее собой герметичный прозрачный контейнер 25*15*20 см с наличием двух разъемов, соответствующих входу и выходу стандартного наркозного аппарата.

При проведении эксперимента животное помещали в контейнер, предварительно продутый кислородом, далее осуществляли быстрое введение смеси для замещения на рабочую концентрацию газов и далее – ее постоянную подачу в заданной концентрации на весь период эксперимента.

2.2 Методы исследования

2.2.1 Оценка глубины анестезии

Глубина анестезии оценивалась путем определения BIS-индекса на аппарате A2000XP (Aspect Medical Systems).

2.2.2 Исследование гемодинамических показателей

Эхокардиографические исследования центральной гемодинамики (ЭхоКГ) проводили на аппарате Acuson 128XP/4m по общепринятой методике [148]. Исследование проводилось при горизонтальном положении больного, через апикальный и субкостальный доступы. Для расчета временных интервалов одновременно со спектром потоков крови записывались моменты открытия и закрытия клапанов легочной артерии.

Анализировались следующие показатели: конечный диастолический и систолический размеры (КДР и КСР) и объемы (КДО, КСО), фракция выброса (ФВ), фракция сокращения (ΔS).

Для расчета объема полости левого желудочка использованы формулы Н. Feigenbaum и соавторов [148].

Конечный диастолический объем:

$$\text{КДО} = 7,0 / (2,4 + \text{КДР}) \times (\text{КДР})^3 \text{ (мл)}$$

Конечный систолический объем:

$$\text{КСО} = 7,0 / (2,4 + \text{КСР}) \times (\text{КСР})^3 \text{ (мл)}$$

Фракция выброса (ФВ)

$$\text{ФВ} = ((\text{КДО} - \text{КСО}) / \text{КДО}) \times 100 \text{ (\%)}$$

Фракция сокращения (ΔS)

$$\Delta S = ((\text{КДР} - \text{КСР}) / \text{КДР}) \times 100 \text{ (\%)}$$

Определялись также следующие показатели системной гемодинамики:

Ударный объем:

$$УОК = КДО - КСО \text{ (мл)}$$

Минутный объем:

$$МОК = УО \times ЧСС / 1000 \text{ (л/мин)}$$

Сердечный индекс:

$$СИ = МОК / S \text{ (л/мин/м}^2\text{)}$$

$$ОПСС = 80 \times АД_{ср.} / МОК \text{ (дин/с} \times \text{см}^{-5}\text{)}.$$

2.2.3 Содержание глюкозы в периферической крови

Содержание глюкозы в периферической крови определялось на аппаратах ChimWell (Австрия) и ExpressPlus (Япония).

2.2.4 Исследование газов артериальной крови и показатели кислотно-основного состояния

pO_2 , pCO_2 и pH артериальной крови определялись на газоанализаторе MEDICA Easy Stat (США).

2.2.5 Определение содержания CO_2 в выдыхаемом воздухе

Для определения содержания CO_2 в выдыхаемом воздухе ($petCO_2$) использовали комплекс мониторингования состояния пациента «МИТАР-01 Р-Д» (РФ).

2.2.6 Определение содержания кортизола в крови

Содержание кортизола в крови определяли иммунофлюоресцентным методом на анализаторе BIORAD (США).

2.2.7 Анализ функционального состояния вегетативной нервной системы

Определение интегративного показателя баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (индекс напряжения) [3] осуществлялось на мониторе «МИТАР-01 Р-Д» (РФ).

2.2.8 Иммунологические методы

Содержание в крови иммунорегуляторных цитокинов (фактор некроза опухоли α — ФНО- α , интерлейкины ИЛ-2, -10, -12) исследовано методом иммунофлюоресценции с использованием готовых наборов CytElisa™.

Принцип метода основан на связывании человеческих интерлейкинов моноклональными мышинными антителами. Одновременно они связываются с поликлональными антителами кролика. Визуализация процесса обеспечивается использованием конъюгированных с щелочной фосфатазой антикроличьих антител, связывание которых активирует энзиматическую реакцию хромогенного субстрата. Содержание интерлейкинов в каждом образце сравнивалось с калибровочной кривой, определяющей прямое соотношение между оптической плотностью и концентрацией цитокина: повышение оптической плотности соответствует повышению концентрации цитокина в образце.

Исследования клеточного звена системы иммунитета

Число Т-лимфоцитов и определение клеток в зависимости от кластеров дифференцировки:

1. Лимфоциты выделяли из гепаринизированной крови центрифугированием на градиенте фикол-верографина (плотность 1,077 г/мл).

2. $1,0 \pm 0,1$ млн. лимфоцитов в объеме 50 мкл вносили в центрифужные пробирки или лунки 96-луночного круглодонного планшета. К клеткам добавляли 5 мкл тестируемого моноклонального антитела и инкубировали 30-45 мин при $+4^{\circ}\text{C}$.

3. Добавляли 150 мкл раствора Хенкса и центрифугировали 5 мин при 200g (1200 об/мин на центрифуге с радиусом 15 см).

4. Удаляли супернатант. Затем вносили 50 мкл раствора Хенкса, клетки суспендировали, добавляли 150 мкл раствора Хенкса и центрифугировали 5 мин при 200g.

5. К осадку отмытых клеток добавляли 50 мкл F(ab')₂ – фрагментов овечьих антител к Ig мыши, меченных ФИТЦ и разведенных 1:100. Для разведения использовали физраствор, забуференный фосфатами (PBS), содержащий 0,5% желатины и 0,1% азида натрия (вместо PBS можно использовать раствор Хенкса). Клетки суспендировали и инкубировали 30 мин при 4°C.

6. Клетки 2 раза отмывали, как указано в пп. 3-4.

7. Клетки готовы для наблюдения иммунофлуоресценции, однако, если результаты теста учитывались лишь через несколько часов, то клетки фиксировались. Для этого после заключительного центрифугирования и удаления супернатанта к осадку клеток добавляли 50 мкл 1% параформальдегида на PBS (можно использовать раствор формалина, разведенный 1:40 на PBS). Клетки суспендировали. Фиксированные клетки сохраняют флуоресценцию в течение недели.

В условиях Регионального онкологического диспансера в период исследования до 2009 г. окрашенные клетки просматривались с помощью флуоресцентного микроскопа. Для этого клетки суспендировались, суспензия переносилась на предметное стекло, накрывалась покровным стеклом, и препарат просматривался под иммерсией на флуоресцентном микроскопе (объектив x90). Наилучшее качество изображения достигалось при использовании окуляров с небольшим увеличением (x3 или x1,7). Использовалось нефлуоресцирующее иммерсионное масло. Наблюдения проводились в затемненном помещении. Количество антиген-позитивных клеток определяли как процент флуоресцирующих клеток, наблюдаемых в препарате отрицательного контроля. В качестве отрицательного контроля использовали препараты, подготовленные аналогичным образом, за исключением того, что вместо моноклональных антител клетки обрабатывали раствором Хенкса или нормальным Ig мыши.

Определялись следующие кластеры лимфоцитов с использованием диагностикумов:

CD3+ - зрелые Т-лимфоциты (Beckman Coulter, №A07746);

CD3+CD4+ - Т-хелперы (Beckman Coulter, №A07750);

CD3+CD8+ - Т-супрессоры и киллеры (Beckman Coulter, №A07757);

CD3-CD56+CD16+ - натуральные киллеры (Beckman Coulter, №A07735);

CD3+CD56+CD16+ - NKT-лимфоциты (Beckman Coulter, №A07415);

CD19+ - В-лимфоциты (Beckman Coulter, № 6603859);

CD3+CD25+ - активированные Т-лимфоциты на ранней стадии активации (Beckman Coulter, №IM3486U);

CD95+ - преапоптотические активированные лейкоциты всех кластеров дифференцировки (Beckman Coulter, № IM1504).

Кроме того, были исследованы следующие соотношения:

CD3+CD4+/ CD3+CD8+ - иммунорегуляторный индекс;

CD3+CD25+/CD95+ - индекс активации.

Реакция торможения миграции лейкоцитов (РТМЛ).

Реакцию торможения миграции лейкоцитов проводили по А.Г.Артемовой [2].

При постановке реакции гепаринизированную кровь разливали в две лунки планшета по 0,2 мл (контроль и опыт). В контрольную добавляли 0,05 мл физиологического раствора, а в опытную – 0,05 мл митогена. Заполняли капилляры длиной 4-5 см, диаметром 1 мм.

Противоположный конец капилляра осторожно запаивали над пламенем горелки, помещали в центрифужную пробирку запаянным концом вниз и центрифугировали 10 мин при 1000 об/мин. После этого капилляры ставили в термостат на 18 часов при 37°C. После инкубации оценивали уровень миграции лейкоцитов в капилляре под микроскопом с помощью окуляр-микрометра. Индекс торможения миграции (ИТМЛ) вычисляли по формуле: $ИТМЛ = О/К \times 100\%$, где О – данные опытной, К – контрольной пробирки.

Определение показателей фагоцитоза

Содержание фагоцитирующих полинуклеаров (нейтрофилов и псевдоэозинофилов) определяли по методике Е.А.Кост и М.И.Стенко [84]. В качестве фагоцитируемого материала использовали латекс.

Фагоцитарным показателем считали процент нейтрофилов, вступивших в фагоцитоз от общего количества нейтрофилов.

Ход определения: гепаринизированную кровь (20-25 Ед/мл) разливали в центрифужные пробирки в объеме 0,2 мл. В опытную пробирку добавляли 0,1 мл латекса, в контрольную – физиологический раствор в объеме 0,1 мл. Взвесь перемешивали встряхиванием, пробирку закрывали и выдерживали при 37°C 30 минут. Повторное встряхивание проводили через каждые 10-15 минут центрифугирования. После окончания инкубации пробирки охлаждали проточной водой 7 минут. Супернатант удаляли, осадок ресуспендировали в остатке жидкости. Затем из осадка готовили мазки. Предметное стекло высушивали на воздухе, фиксировали в смеси Никифорова 5 минут и окрашивали по способу Романовского-Гимзы. Для этого наносили на мазок 0,5 мл предварительно приготовленного красителя и выдерживали 30 минут. После этого мазки отмывали от красителя и микроскопировали под иммерсией с увеличением 10х90. На 100 просчитанных клеток определяли количество фагоцитировавших латекс нейтрофилов.

Поглотительную способность клеток оценивали по двум показателям: проценту фагоцитоза, то есть по количеству фагоцитировавших клеток на 100 нейтрофилов, и по фагоцитарному числу (ФЧ).

Фагоцитарное число было определено после 2 сроков инкубации: ФЧ1 – 30 минут, ФЧ2 – после 2-кратной отмывки физиологическим раствором и повторной инкубации в течение 2 часов.

Тест с нитросиним тетразолием (НСТ-тест).

Тест относится к методам определения показателей неспецифического звена иммунитета по методу Нагоева Б.С. [18].

Ход определения: В пробирку забирали 0,2 мл гепаринизированной крови. Добавляли 0,1 мл реактива нитросинего тетразолия (НСТ). Выдерживали в течение 1,5 часов в термостате при температуре 37 С.

Содержимое пробирки центрифугировали при 1500 об./мин в течение 5 минут. Надосадочная жидкость снималась.

Делался мазок осадка. Окраска мазка производилась сафронином. Фиксировался смесью эфира и спирта до полного высыхания. Выдерживали мазок в течение 20 мин. и промывали проточной водой.

Осуществлялся подсчет клеток с окрашенными гранулами, НСТ-тест рассчитывался в процентном отношении ко всем фагоцитам.

2.2.9 Методы исследования сосудистого эндотелия

Исследование метаболитов NO в крови и моче

Исследование метаболитов NO в крови осуществляется по методике Navarro J.A., Molina J.A., 1993 в модификации Карпюк В.Б. и соавт., 1998 [12]: Кровь для исследования в объеме 2-3 мл брали утром натощак. Для осаждения белков к 1 мл сыворотки добавляли 1 мл 0,12 моль/л раствора NaOH, 4 мл 5,4 г/л раствора сульфата цинка и нагревают 6 мин на кипящей водяной бане. После охлаждения и фильтрации брали 900 мкл фильтрата, добавляли 100 мкл 3 моль/л водного аммиака, 200 мкл 0,1 моль/л раствора соляной кислоты и 600 мкл 1 мкг/мл раствора нитрита натрия для усиления окрашивания. Приливали 1,8 мл реактива Грисса, который готовят предварительно путем смешивания равных объемов раствора 1 (0,5 г сульфаниловой кислоты растворяют в 150 мл 12% раствора уксусной кислоты) и раствора 2 (0,2 г β-нафтиламина кипятят 15 мин с 20 мл воды, фильтровали и прибавляли 180 мл 12% раствора уксусной кислоты). Через 15 мин измеряли интенсивность окраски на спектрофотометре при длине волны 538 нм. Параллельно с исследованием сыворотки каждый раз проводили холостую (вода для инъекций) и контрольную (фиксанал 1 мкг/мл нитрита)

пробы. Рассчитывали массовую концентрацию нитрита в микрограммах на 1 мл.

Допплер-эхографическая проба с реактивной гиперемией на плечевой артерии

Изменения диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая реакция) осуществляли на УЗД-аппарате ACUSON 128 (США), с использованием линейного датчика с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Время между пробами с реактивной гиперемией и приемом нитроглицерина составляло 10 мин. Артериальный диаметр измеряли в непосредственной близости от выбранного анатомического маркера.

Измерения проводили линейным методом, предложенным D. Celermajer и соавт. в модификации Затейщикова Д.А., который заключается в измерении диаметра артерии с использованием двух точек, устанавливаемым ультразвуковым курсором: одной – на границе адвентиция-медия передней стенки артерии, другой – на границе медиа-адвентиция задней стенки [11, 128]. Изображение сосуда автоматически синхронизировали с зубцом R ЭКГ. Диаметр плечевой артерии считали среднюю величину, вычисленную по трем сердечным циклам. Рассчитывалась потокзависимая дилатация как характеристика эндотелийзависимого ответа, равная отношению изменений диаметра плечевой артерии в течение реактивной гиперемии к диаметру артерии в покое, выраженную в процентах к исходному диаметру.

Определение содержания десквамированных эндотелиоцитов в крови

Количественное определение циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в крови проводили по методу Hladovec J. et al, 1978 [180]. Метод основан на изоляции клеток эндотелия вместе с тромбоцитами с последующим осаждением тромбоцитов с помощью АДФ.

Кровь из локтевой вены брали в количестве 5 мл, в пробирку с 3,8% лимоннокислым натрием, в соотношении 1:9. кровь центрифугировали 15 мин при 200 g. Затем 1 мл плазмы смешивали с 0,2 мл натриевой соли аденозиндифосфата (Na-АДФ) в концентрации 1 мг/мл, после чего вновь центрифугировали в прежнем режиме. Свободный от тромбоцитов супернатант центрифугировали при 200 g в течение 15 мин для осаждения эндотелиоцитов, надосадочную плазму удаляли, готовой суспензией заполняли камеру Горяева. Количество эндотелиоцитов подсчитывали в 2 сетках камеры методом фазово-контрастной микроскопии. Учитывая соотношение между количеством клеток в сетке и объемом камеры Горяева, объема полученной суспензии и объема плазмы, при подсчете количества эндотелиальных клеток результат умножали на $10^4/\text{л}$.

2.2.10 Контрольные показатели

В качестве контрольной группы обследованы 60 здоровых людей (добровольцев) в возрасте от 29 до 65 лет (средний возраст – $55,2 \pm 2,6$ года), в том числе 29 мужчин (64,4%) и 16 женщин (35,6%).

Полученные при комплексном обследовании показатели представлены в таблице 6.

Исследованные показатели в контрольной группе находились в пределах нормативных по данным ряда справочных изданий [1, 6, 13], а также руководств к использованию примененных диагностикумов. Доля измерений, выходящих за пределы нормативов, ни по одному из исследованных параметров не превышала 5%.

Основные исследованные показатели в контрольной группе

Показатель	Границы колебаний	Среднее значение
1	2	3
ЧСС, мин ⁻¹	61-88	68±3
САД, мм рт.ст.	104-131	122±4
ДАД, мм рт.ст.	74-85	81±2
АДср., мм рт.ст.	89-103	96±3
ФВ, %	60-72	69±4
ОПСС, дин/см/с ⁻⁵	650-1000	787±41
рН крови	7,39-7,41	7,40±0,01
SpO ₂ , мм рт.ст.	98-100	99,5±0,5
PetCO ₂ , %	5,1-5,2	5,2±0,1
pCO ₂ , мм рт.ст.	34-37	36±1
Глюкоза в крови, мм/л	4,4-6,0	5,0±0,3
Кортизол в крови, нмоль/л	300-400	325±12
ИН интервалограммы	320-900	440±35
ФНОα, пг/мл	1,6-8,4	4,4±0,3
ИЛ-2, пг/мл	4,3-20,0	11,3±0,5
ИЛ-6, пг/мл	3,7-14,2	8,5±0,4
ИЛ-10, пг/мл	1,0-4,5	2,3±0,2
Лимф. общ., *10 ⁹ /л	1,90-2,30	2,10±0,09
CD3+, *10 ⁹ /л	1,15-1,65	1,45±0,06
CD3+CD4+, *10 ⁹ /л	0,77-1,00	0,89±0,05
CD3+CD8+, *10 ⁹ /л	0,31-0,47	0,39±0,02
CD19+, *10 ⁹ /л	0,17-0,30	0,24±0,02
CD3+CD56+CD16+, *10 ⁹ /л	0,13-0,22	0,17±0,02
CD3-CD56+CD16+, *10 ⁹ /л	0,10-0,15	0,12±0,01
CD3+CD25+, *10 ⁹ /л	0,11-0,18	0,14±0,01

Продолжение таблицы 6

1	2	3
CD3+CD HLA-DR, *10 ⁹ /л	0,17-0,28	0,21±0,02
CD3+CD69+, *10 ⁹ /л	0,12-0,18	0,15±0,02
CD3+CD95+, *10 ⁹ /л	0,14-0,27	0,19±0,02
ИТМЛ, %	22,0-37,0	27,5±1,0
Фагоцитоз, %	17,5-31,4	25,6±1,7
ФЧ1	3,9-5,6	4,4±0,2
ФЧ2	0,7-1,2	0,9±0,1
ФЧ2/ ФЧ1, %	15,8-27,4	20,5±1,7
НСТ спонт., %	13,3-23,8	17,5±1,4
НСТ стим., %	21,7-35,4	26,2±1,8
ИС НСТ, %	37,6-56,8	49,7±3,5
ЦЭ, на 1000 тромбоцитов	0,9-1,6	1,3±0,2
ЭЗВД, %	16-30	24±5
Метаболиты NO в крови (мкМ/мл)	20-50	34,6±10,7

2.2.11 План обследования больных

Показатели центральной гемодинамики исследовали в ходе оперативного вмешательства – до начала (непосредственно перед вводимой анестезией), после осуществления вводимой анестезии, после достижения степени хирургической анестезии, через 1, 2 и 3 часа от начала вмешательства, через 1 час после прекращения подачи анестезирующего препарата. В эти же сроки исследовали показатели газов и рН крови, содержание глюкозы и кортизола, диурез и температуру тела.

Иммунологические исследования проводились до оперативного вмешательства, через 3 и 7 суток после его проведения, а также (для быстрореагирующего показателя – содержания цитокинов – во время оперативного вмешательства).

В качестве основных параметров, характеризующих нутриционный статус больных, подвергшихся оперативному лечению, были избраны:

- динамика массы тела (в процентах от исходной). Обследования проведены до, после операции, через 7 суток, 14 суток, 1 месяц;
- динамика морфометрических показателей питания (окружности конечностей, толщина жировой складки – до операции, через 14 суток и 1 месяц после операции).

Кроме того, до, после операции, и далее в динамике на протяжении первых 7 суток исследовались биохимические показатели:

- содержание общего белка и белковых фракций в крови,
- содержание глюкозы в крови,

2.3 Методы исследования в эксперименте

У экспериментальных животных морфологическому анализу подвергались ткани печени и почек.

Для проведения окраски фрагменты исследуемых органов фиксировали в 10% нейтральном формалине в течение 24 часов при комнатной температуре и после соответствующей проводки заливали в парафин, на микротоме изготавливали поперечные серийные срезы толщиной 5-6 мкм и окрашивали гематоксилином (по Майеру) и эозином (Н&Е), заключая в полистирол под покровное стекло. Часть фрагментов замораживали с формированием блоков, таким образом, чтобы при изготовлении криостатных срезов на одном предметном стекле был контрольный и экспериментальный материал. Окрашенные препараты для изучения

микроструктуры легкого и семенников исследовали с помощью микроскопа Leica DM 1000 (Германия) при общем увеличении $\times 10$, $\times 40$, $\times 100$.

Биохимические исследования включали исследование содержания в крови общего белка, альбумина, мочевины, креатинина, суточного диуреза, в том числе относительного, суточной экскреции белка и креатинина, осуществлялись стандартными методами в биохимической лаборатории Онкологического диспансера г.Семей.

Иммунологические исследования включали определения интерлейкинов (ФНО α , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10) и лейкоцитов различных кластеров дифференцировки (общих, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD95+), а также ИТМЛ с использованием методов, аналогичных использованным у больных.

2.4 Методы статистической обработки материалов

При проведении статистического анализа данных, представленных в работе, полученные результаты исследования вносились в базу данных, подготовленную в программе Microsoft Excel XP. Система обработки данных включала автоматизированную проверку качества подготовки информации (исключение значений, несоответствующих числовому ряду согласно критерию Смирнова), обработку результатов обследования и группировку данных по задаваемым критериям.

При анализе использованы параметрические и непараметрические методы 7. Непрерывные величины представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ($M \pm m$). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента, для непрерывных переменных – парного критерия Стьюдента. При отсутствии соответствия числовых рядов граничным критериям применимости критерия Стьюдента (отсутствие нормального распределения значений или равенства дисперсий по критерию Колмогорова-Смирнова)

использовали непараметрический метод (Манна-Уитни в независимых группах или Вилкоксона для динамики показателей в одной группе).

Оценка связи качественных признаков по величине инерции и оценка значимости этой связи по критерию χ^2 .

В качестве граничного показателя статистической значимости принимали $p < 0,05$.

2.5 Методы анестезии и послеоперационного ведения

2.5.1 Тотальная внутривенная анестезия пропофолом

После стандартной премедикации (атропин 0,1% – 0,7-1,0 мл, промедол 2,0% – 1,0 мл, димедрол 1,0% – 1,0 мл) больного доставляли в операционную. Вводная анестезия осуществлялась пропофолом, в виде медленной внутривенной болюсной инъекции, с интервалом 10 секунд в дозе 1,5-2,5 мг/кг массы тела. После интубаций трахеи больного переводили в режиме нормовентиляций на ИВЛ. На этапах вводного и основного наркозов миорелаксацию проводили дитилином и ардуаном в стандартных дозировках.

Для обеспечения анестезии пропофол вводили шприцевым насосом SEP-10S в дозе 10 мг/кг массы тела в 1 час (50-60 мл/час). Центральная анальгезия поддерживалась введением наркотических доз фентанила 3,5-4,5 мкг/кг.

2.5.2 Ингаляционная анестезия

После стандартной премедикации больного доставляли в операционную. Вводную анестезию осуществляли пропофолом, в виде медленной внутривенной болюсной инъекцией, с интервалом 10 секунд в дозе 1,5-2,5 мг/кг массы тела. После интубации трахеи подключали ингаляцию изофлюрана или севофлюрана в дозе 0,4-0,7%. На этапах вводной и основной анестезии миорелаксацию проводили дитилином и ардуаном. Центральная анальгезия поддерживалась введением субнаркологических доз фентанила (2,5-

3,5 мкг/кг). Для поддержания хирургической стадии анестезии осуществлялась ингаляция паров изофлюрана (форан) в дозе 1,0-1,5 об.% (у 75 пациентов) или севофлюрана (севоран) в дозе 1,5-2,0 об.% (у 66 пациентов) и кислорода (50% во вдыхаемой смеси).

2.5.3 Комбинированная анестезия

После стандартной премедикации больного доставляли в операционную. Вводную анестезию осуществляли пропофолом, в виде медленной внутривенной болюсной инъекции с интервалом 10 секунд в дозе 1,5-2,5 мг/кг массы тела.

Для достижения хирургической стадии анестезии пропофол вводили шприцевым насосом SEP-10S в дозе 5 мг/кг массы тела в 1 ч. Одновременно осуществлялась ингаляция паров изофлюрана (форан, 65 больных) или севофлюрана (севоран, 51 пациент) в закрытом контуре в дозе 0,3-0,5 об.% и кислорода (50% во вдыхаемой смеси). Центральная анальгезия поддерживалась введением субнаркологических доз фентанила (2,0-2,5 мкг/кг). На этапах вводного и основного наркозов миорелаксацию проводили дитилином и ардуаном.

2.5.4 Сочетанная анестезия

После стандартной премедикации больного доставляли в операционную. Вводную анестезию осуществляли пропофолом, в виде медленной внутривенной болюсной инъекции с интервалом 10 секунд в дозе 1,5-2,5 мг/кг массы тела.

Для поддержания хирургической стадии анестезии осуществлялась ингаляция паров изофлюрана в дозе 0,5-1,0 об.% и кислорода (50% во вдыхаемой смеси). Для обеспечения анальгезии в эпидуральное пространство одномоментно вводили 2% лидокаин в общей дозе 200 мг затем вторым шприцевым насосом SEP - 10S остальные 100-200 мг в дозе 10-20 мл/ч. для

поддержания хирургической стадии анестезии и послеоперационной аналгезии. Для обеспечения общей аналгезии осуществляли внутривенное введение парацетамола в дозе 1,0-1,5 г со скоростью 10–15 мл/ч [51, 63].

2.5.5 Анальгезия парацетамолом

В основной группе центральную аналгезию поддерживали внутривенным введением парацетамола в дозе 1,0-1,5 г со скоростью 10–15 мл/ч [50].

2.5.6 Методика раннего энтерального питания

В первый день после операции осуществлялся лаваж кишечника через зонд посредством введения мономерно-солевого раствора, состав которого представлен в таблице 7.

Таблица 7

Состав мономерно-солевого раствора для подготовительного лаважа кишечника

Компонент	Количество
Натрий хлористый	1,57 г
Калий хлористый	1,51 г
Магnezия сернокислая 25%	5,0 мл
Кальций хлористый 10%	15,0 мл
Глюкоза	6,0 г (или 15 мл 40% р-ра)
Дистиллированная вода	до 1000 мл

В качестве средств для раннего энтерального питания была использована сбалансированная питательная смесь, вводимая внутрикишечно через зонд.

В таблице 8 представлен протокол энтерального питания, использованный у пролеченных больных.

Протокол энтерального питания больных, оперированных на органах ЖКТ

Сутки	Объем питательной смеси (мл)	Скорость введения (мл/час)	Энергия (ккал)	Содержан ие белка(г)
2	250	25	250	20
3	500	75	1000	40
4	1000	100	1500	60
5	1500	125	2000	80
6	2000	150	2500	100

Для осуществления энтерального питания нами применен зонд оригинальной конструкции [64].

Зонд состоит из двух трубок разного диаметра с отверстиями и металлического гибкого проводника (рисунок 3). Внешняя трубка полимерная, диаметром 6 мм. Имеет на дистальном конце боковые отверстия. Внутренняя трубка из прозрачного полиуретана диаметром 2,8 мм с мягкой оливой на конце плотно прилегает к просвету внешней трубки, на дистальном конце имеет отверстия. Внутри расположен металлический гибкий проводник.

Конструкция зонда предполагает ход катетера внутри внешней трубки в дистальном направлении. Имеющаяся олива способствует атравматическому проведению зонда через нос в полость желудка. Во время формирования анастомоза внутренний катетер продвигается в кишечник через анастомоз. С первых суток после операции с помощью зонда проводится декомпрессия желудка, энтеральное питание.

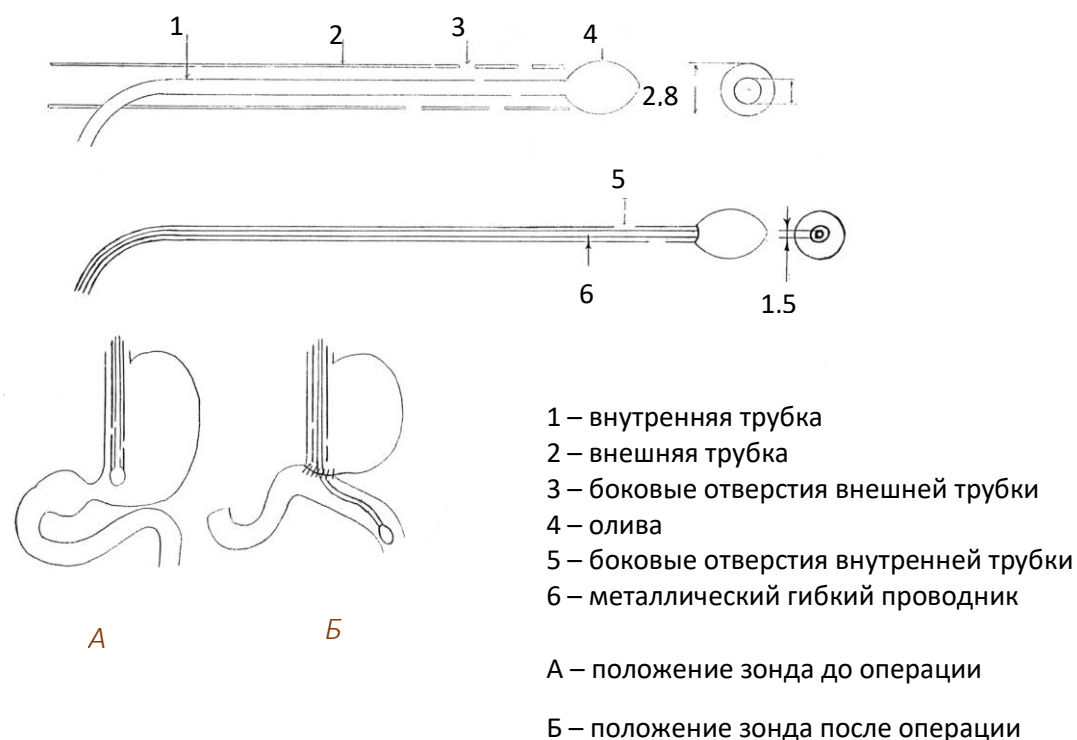
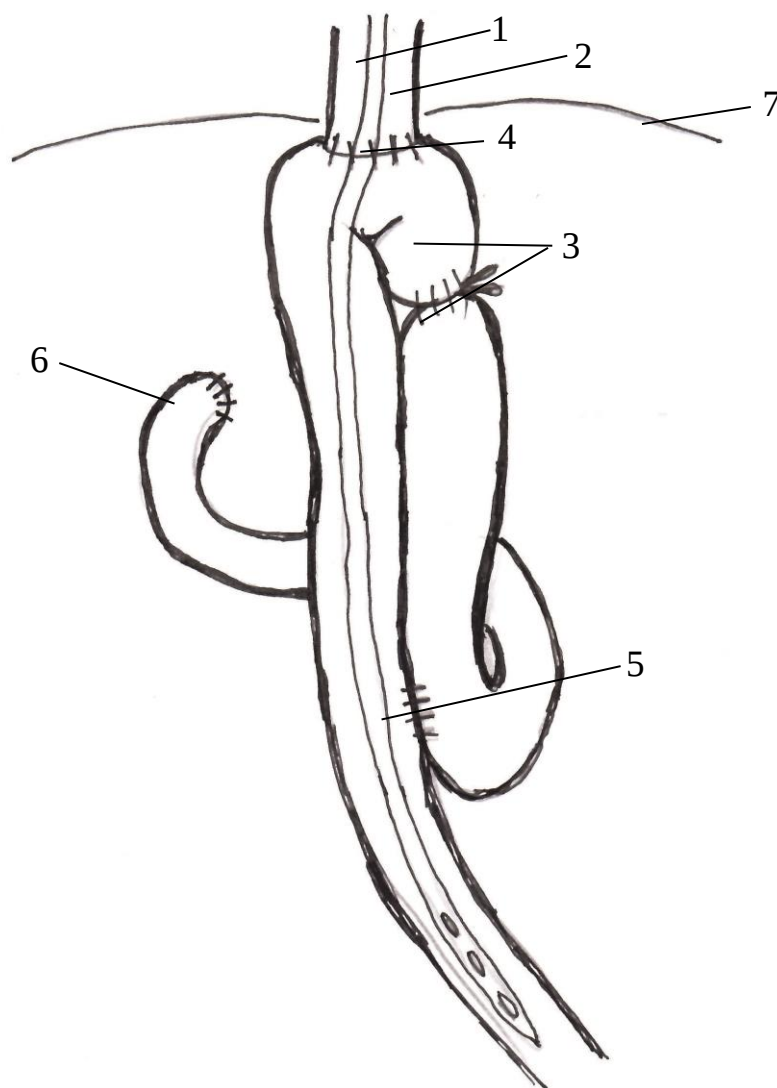


Рисунок 3 – Универсальный желудочно-кишечный зонд

Применение зонда заключается в следующем. Интраоперационно после формирования желудочно-кишечного анастомоза, интраназально в желудок вводится зонд, ведущая внутренняя трубка с оливой на конце проводится через анастомоз в кишечник, после чего удаляется металлический проводник. Функциональные возможности трубок разные. Выполняется единая задача – эффективная декомпрессия соединенных полых органов и раннее энтеральное питание.

На рисунке 4 представлен вариант установки зонда для энтерального питания после проведения гастрэктомии.



1 – зонд; 2 – пищевод; 3 – заглушка; 4 – пищеводно-тонкокишечный анастомоз; 5 – межпетельное Брауновское соустье; 6 – культи ДПК; 7 – диафрагма

Рисунок 4 – Расположение двухпросветного зонда после гастрэктомии (пищеводно-тонкокишечный анастомоз по Давыдову с Брауновским соустьем)

Во время оперативного вмешательства интраназальный зонд проводится через пищевод и, под пальпаторным контролем оперирующего хирурга, вводится непосредственно в пищеводно-тонкокишечный анастомоз и далее по отводящей петле тонкой кишки за Брауновское соустье до 20 см дистальнее анастомоза.

Глава 3

Экспериментальная оценка безопасности ингаляционной анестезии малыми концентрациями изофлюрана в закрытом контуре

Исходя из концепции настоящего исследования, предусматривающей минимизацию анестезиологического риска у онкологических больных, нами было проведено экспериментальное изучение длительного применения фторсодержащего анестетика (изофлюран) у крыс. При этом оценивались показатели морфофункционального состояния печени и почек, как наиболее уязвимых органов для токсических продуктов метаболизма анестетика.

Известно, что при контакте фторсодержащих ингаляционных анестетиков с поглотителем углекислого газа, используемым в реверсивных системах, образуются нефротоксичные вещества [167]. Именно этот фактор до настоящего времени в определенной степени ограничивает использование закрытого дыхательного контура в современной анестезиологической практике.

Применение последнего могло бы сопровождаться существенными преимуществами – значительным сокращением расхода анестетика (вплоть до практического прекращения его подачи на определенном этапе анестезии), так и улучшением экологии операционной, обеспечением безопасности медицинского персонала.

Данные, характеризующие выживаемость экспериментальных животных по стадиям исследования, представлены в таблице 9.

На первых двух стадиях наблюдалась 100% выживаемость экспериментальных животных. На III стадии имела место гибель 1 животного от случайной тяжелой травмы до срока забоя.

Таблица 9

Выживаемость животных в эксперименте

Группа	Число выживших животных, n=30	%
I (4 часа)	30	100
II (4+6 часов)	30	100
III (4+6+6 часов)	29	96,7

В таблице 10 представлены данные, характеризующие исследованные биохимические показатели крови у животных в динамике в процессе эксперимента.

Таблица 10

Биохимические показатели крови у экспериментальных животных

Показатель	Контроль, n=10	Изофлюран, 4 часа, n=10	Изофлюран, 10 часов, n=10	Изофлюран, 16 часов, n=9
Общий белок, г/л	74,7±3,5	73,9±4,1	74,2±3,7	72,6±3,5
Альбумины, г/л	43,5±2,8	41,9±2,7	42,2±3,1	41,3±2,9
Мочевина, мм/л	4,26±0,24	4,41±0,31	4,38±0,26	4,25±0,28
Креатинин, мкМ/л	66,7±4,0	67,2±4,5	68,0±4,2	67,9±3,9

Как видно из данных, представленных в таблице 10, не было существенных и статистически значимых различий по основным биохимическим показателям крови у экспериментальных животных ни в

один из сроков обследования. Отмечалось лишь кратковременное и незначительное снижение содержания белка в крови за счет альбуминовой фракции с одновременным, но столь же незначительным повышением концентрации мочевины и креатинина. К 10 суткам исследования все вышеуказанные изменения полностью нивелировались, что позволяет отвергнуть гипотезу об их связи с повреждением почек, по крайней мере, необратимым.

В таблице 11 показаны результаты исследований мочи экспериментальных животных.

Таблица 11

Показатели функционального состояния почек у экспериментальных животных

Показатель	Контроль, n=10	Изофлюран, 4 часа, n=10	Изофлюран, 10 часов, n=10	Изофлюран, 16 часов, n=9
1	2	3	4	5
Суточный диурез, мл/100 г	1,9±0,2	2,2±0,2	2,1±0,2	1,8±0,1
Относительный диурез, %	15,8±1,1	17,7±1,3	17,5±1,4	15,1±1,3
Экскреция белка, мг/100 г за сутки	0,15±0,1	0,16±0,2	0,16±0,1	0,14±0,1
Экскреция креатинина, мкМ/100 г за сутки	10,8±0,7	10,3±0,7	11,6±0,9	11,0±0,6

Не было зарегистрировано существенных изменений показателей абсолютного и относительного суточного диуреза, повышения экскреции белка и изменений экскреции креатинина, что полностью исключает формирование почечной недостаточности в результате длительного воздействия анестетиков в закрытом контуре.

Кроме того, на протяжении всего периода исследования не было выявлено признаков острых воспалительных процессов, снижения иммунологических показателей (таблица 12).

Таблица 12

Значения некоторых иммунологических показателей у экспериментальных животных

Показатель	Контроль, n=10	Изофлюран, 4 часа, n=10	Изофлюран, 10 часов, n=10	Изофлюран, 16 часов, n=9
1	2	3	4	5
ФНО α , пг/мл	33,2 $\pm$ 3,2	37,5 $\pm$ 3,8	40,4 $\pm$ 3,9	35,1 $\pm$ 2,3
ИЛ-2, пг/мл	10,5 $\pm$ 0,7	9,5 $\pm$ 0,8	10,3 $\pm$ 0,6	10,8 $\pm$ 1,0
ИЛ-6, пг/мл	7,7 $\pm$ 0,7	6,9 $\pm$ 0,7	7,1 $\pm$ 0,7	7,4 $\pm$ 0,6
ИЛ-10, пг/мл	4,9 $\pm$ 0,5	5,1 $\pm$ 0,5	5,4 $\pm$ 0,5	5,2 $\pm$ 0,4
Лимф. общ., *10 ⁹ /л	2,77 $\pm$ 0,13	2,86 $\pm$ 0,15	2,81 $\pm$ 0,13	2,83 $\pm$ 0,12
CD3+, *10 ⁹ /л	1,96 $\pm$ 0,09	1,89 $\pm$ 0,10	1,93 $\pm$ 0,09	1,95 $\pm$ 0,08
CD3+, %	70,8 $\pm$ 3,4	66,1 $\pm$ 3,4	68,7 $\pm$ 3,3	68,9 $\pm$ 2,9
CD4+, *10 ⁹ /л	1,15 $\pm$ 0,05	1,10 $\pm$ 0,06	1,12 $\pm$ 0,05	1,13 $\pm$ 0,05
CD4+, %	41,5 $\pm$ 2,0	38,5 $\pm$ 2,0	39,9 $\pm$ 1,7	39,9 $\pm$ 1,4
CD8+, *10 ⁹ /л	0,52 $\pm$ 0,02	0,49 $\pm$ 0,03	0,51 $\pm$ 0,02	0,47 $\pm$ 0,02
CD8+, %	18,8 $\pm$ 0,9	17,1 $\pm$ 0,8	18,1 $\pm$ 0,9	16,6 $\pm$ 0,6

Продолжение таблицы 12

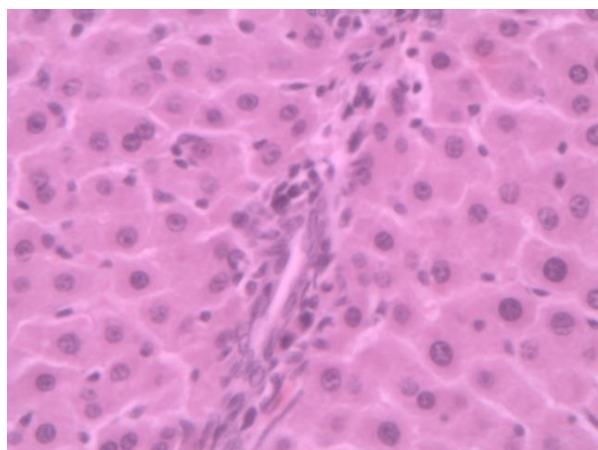
1	2	3	4	5
CD19+, *10 ⁹ /л	0,33±0,02	0,35±0,02	0,36±0,01	0,37±0,01
CD19+, %	11,9±0,6	12,2±0,6	12,8±0,6	13,1±0,4
CD95+, *10 ⁹ /л	0,14±0,01	0,15±0,01	0,14±0,01	0,14±0,01
CD95+, %	5,1±0,2	5,2±0,3	5,0±0,3	4,9±0,2
ИТМЛ, %	21,8±1,1	23,2±1,1	24,9±1,2	22,6±0,9

Так, наблюдалась только тенденция к росту содержания двух из четырех исследованных цитокинов (ФНО α и ИЛ-10), наиболее выраженная при проведении ингаляционной анестезии в течение 10 часов. Не имело различий с контролем общее содержание лимфоцитов исследованных кластеров дифференцировки. Была выявлена лишь тенденция к снижению абсолютного и относительного числа CD8⁺ клеток и рост CD19⁺. Также не отмечалось значимой динамики величины ИТМЛ, отражающей одно из функциональных качеств лимфоцитов.

После декапитации проведено морфологическое исследование внутренних органов (почки, печень) экспериментальных животных в сравнении с контролем (10 особей), не выявившее никаких признаков повреждения паренхимы и других структур (рисунки 5 и 6).

Следует отметить, что литературные источники [175] свидетельствуют о наличии существенных различий ферментативных систем экспериментальных животных и человека, обуславливающих значительно большее повреждение почек у первых при воздействии токсических продуктов.

Контроль



Экспозиция (6 часов)

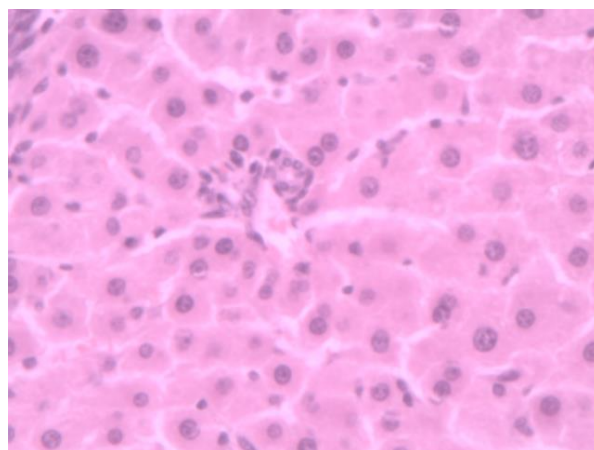
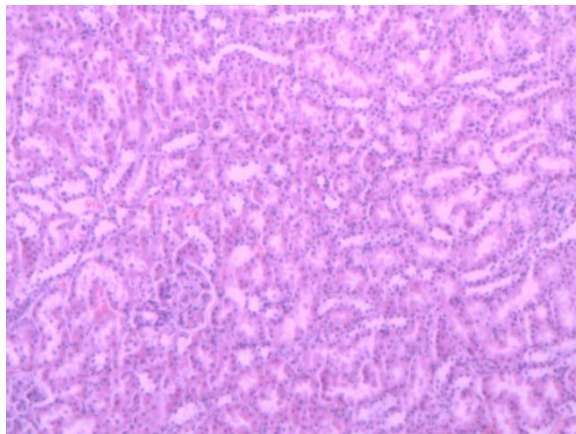


Рисунок 5 – Морфологическая картина паренхимы печени у животных контрольной группы и подвергнутых воздействию изофлюрана в закрытом контуре (10 часов) (гематоксилин-эозин, *100)

Контроль



Экспозиция (12 часов)

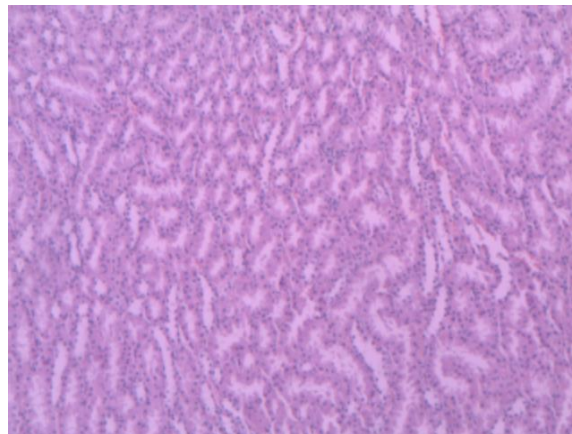


Рисунок 6 – Морфологическая картина паренхимы почек у животных контрольной группы и подвергнутых воздействию изофлюрана в закрытом контуре (16 часов) (гематоксилин-эозин, *100)

Поэтому доказанная безопасность применения фторсодержащих ингаляционных анестетиков в сниженных концентрациях в условиях закрытого контура у животных (крыс) [39] предопределила нашу

уверенность в отсутствии негативных эффектов у пациентов. Это обстоятельство свидетельствует в пользу целесообразности использования низкпоточной анестезии изофлюраном, как компонента анестезиологического обеспечения операций в онкологической практике.

Глава 4

Влияние различных методов анестезии на функциональные параметры организма в процессе оперативного вмешательства

Выбор наиболее безопасных способов анестезии имеет особое значение в онкохирургической практике в связи с большим объемом и травматичностью оперативного вмешательства, наличием существенных нарушений гомеостаза организма еще до операции, связанных со злокачественным новообразованием [171].

В этой связи нами было проведено исследование, характеризующее ряд показателей системной гемодинамики, оксигенации, метаболизма, адренергической регуляции, активности вегетативной нервной системы и иммунной реактивности при различных методах комбинированной анестезии у больных, подвергнутых радикальным оперативным вмешательствам на органах брюшной полости по поводу онкологических заболеваний.

4.1 Анализ адекватности анестезии при различных вариантах ее проведения

В таблице 13 представлены средние величины BIS-индекса у обследованных, подвергавшихся ТВВА.

Средние величины BIS-индекса при проведении ТВВА значительно снижались относительно исходной во все сроки обследования. При этом разброс изучаемого показателя был значительным. Так, при индукции анестезии имелись случаи снижения BIS-индекса ниже 35 (10%), в начале и в ходе операции также имелось (до 5% больных) с низкими значениями BIS-индекса. Высокой оказалась вариабельность BIS-индекса, достигающая в ходе основного этапа вмешательства 20%.

При выходе из анестезии величины BIS-индекса варьировали от 45 до 75 единиц, что свидетельствует о недостаточной степени защиты организма в конце операции у ряда пациентов.

Таблица 13

Величины BIS-индекса у больных группы TBVA

Показатель	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
BIS- индекс, %	80±2	43± 2**	45± 3**	39± 5**	51± 4**
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии значимы, $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$					

В таблице 14 представлены данные BIS мониторинга у больных, которым применена ингаляционная анестезия.

Таблица 14

Величины BIS-индекса у больных в условиях ингаляционной анестезий

Показатель	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
BIS- индекс, %	81±4	40±3**	47±2**	43±2**	68±3*
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, $p < 0,05$					

Средняя величина BIS-индекса на протяжении всего периода анестезии находилась в рамках рекомендованных границ [336], кроме момента вводной

анестезии, когда отмечалось снижение среднего значения показателя до 40 ± 3 .

В начале и в течение основного этапа операции у 85% пациентов значения BIS-индекса постоянно находились в пределах 45-60%, а у остальных не были меньше 40%, что позволяет характеризовать глубину ингаляционной анестезии как адекватную. Отмечалось достаточно быстрое повышение BIS-индекса в конце операции. В 90% случаев нормализация показателя достигалась в течение первого часа после прекращения анестезии, что способствовало ранней экстубации пациентов.

В таблице 15 представлены данные о показателях BIS-индекса при проведении сочетанной внутривенно-ингаляционной анестезии.

Таблица 15

Величины BIS-индекса у больных с комбинированной внутривенно-ингаляционной анестезией

Показатель	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
BIS- индекс, %	83 ± 3	$42 \pm 3^{**}$	$46 \pm 2^{**}$	$45 \pm 2^{**}$	$66 \pm 4^{*}$
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$					

Величины BIS-индекса в процессе проведения анестезии комбинацией пропофол+ ингаляционный анестетик также приобретали тенденцию к снижению. При индукции анестезии только в 30% случаев величина данного показателя была ниже 40, а в 20% - выше 50. В процессе операции средняя величина BIS-индекса находилась в пределах 48-49 единиц, а величины у конкретных больных колебались от 43 до 54.

В конце операции отмечалось быстрое повышение средней величины BIS-индекса, достигшего на этапе повторного обследования 60-66 единиц.

В таблице 16 показаны данные анализа BIS-индекса у больных группы сочетанной анестезии - пропофол+парацетамол+эпидуральная блокада.

Таблица 16

Величины BIS-индекса у больных с сочетанной анестезией изофлюран+парацетамол+эпидуральная блокада

Показатель	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
BIS- индекс, %	81±4	45±2**	42±2**	43±1**	64±4*
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, $p < 0,05$, ** - $p < 0,01$					

Значительное снижение исследуемого показателя относительно исходной величины при осуществлении вводной анестезии сохранялось до конца вмешательства. В конце операции отмечалось быстрое повышение показателя. В целом динамика BIS-индекса была оптимальной. Ни в одном из случаев показатель не выходил за пределы рекомендованных значений (область граничных показателей – 38-49). В конце операции отмечалось повышение, и уровень колебания изучаемого параметра находился в пределах 57-71.

На рисунке 4 показана динамика средней величины BIS-индекса при осуществлении анестезии в процессе оперативного вмешательства.

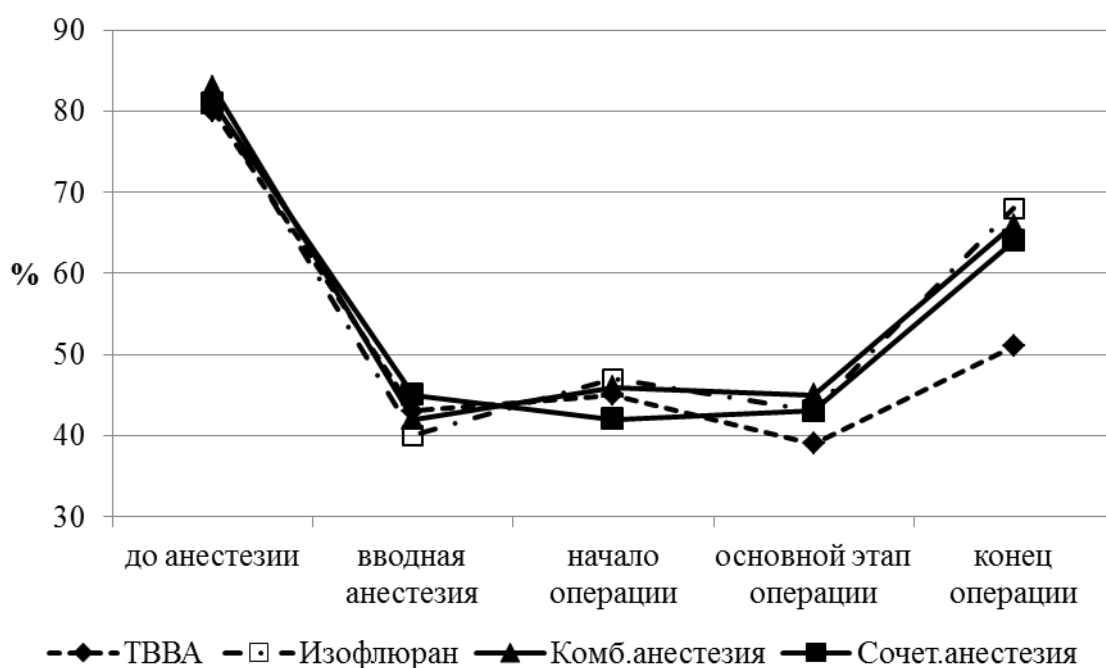


Рисунок 4 - Средние величины BIS-индекса в динамике оперативного вмешательства в зависимости от варианта анестезии

Общие принципы проведения вводной анестезии обуславливали практически равную степень снижения BIS-индекса на данном этапе обследования. Однако в дальнейшем, на фоне ТВВА отмечалось постепенное снижение показателя во время основного этапа вмешательства – менее 40, что является негативным эффектом анестезии.

Напротив, при применении сбалансированной анестезии ингаляционными анестетиками и эпидуральной блокадой удалось добиться стабильного уровня BIS-индекса в пределах 45-55, т.е., оптимального по современным представлениям. Отмечался также более значительный рост величины BIS-индекса на этапе выхода из анестезии при использовании ингаляционных препаратов по сравнению с ТВВА [22, 28, 33, 47, 53, 56, 62, 78-80, 82, 305].

На рисунке 5 представлены сравнительные показатели вариабельности BIS-индекса в зависимости от методики анестезии.

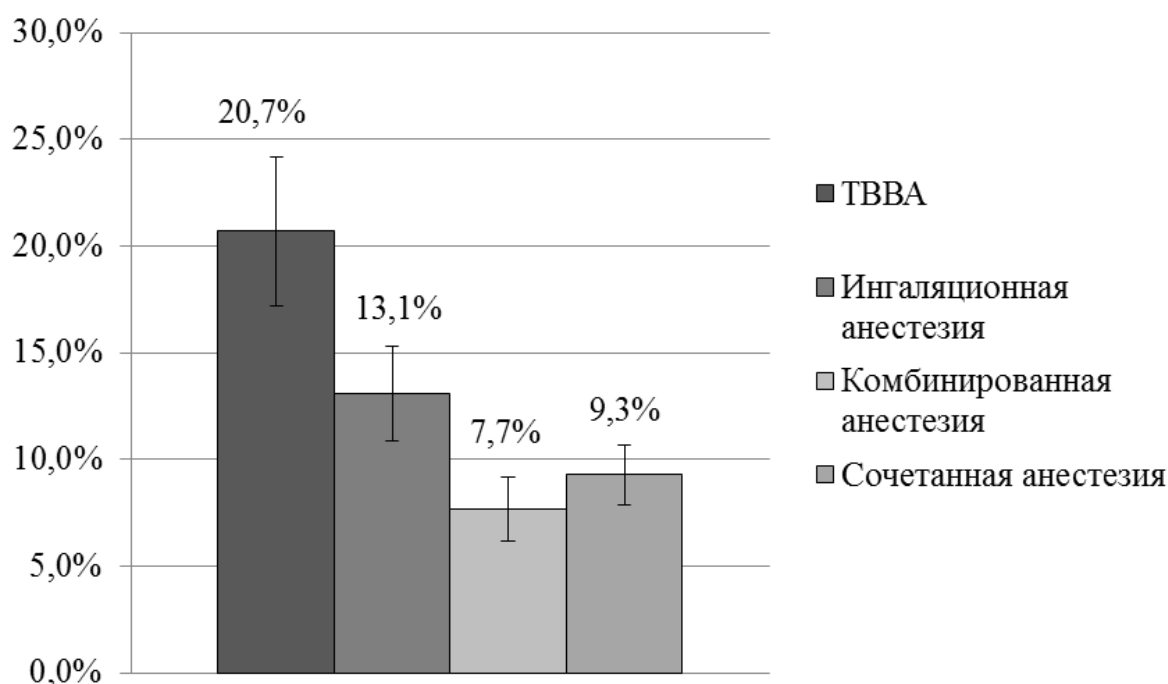


Рисунок 5 - Величина варибельности BIS-индекса при различных способах операционной анестезии

Наиболее высокий уровень варибельности показателя глубины анестезии был определен при ТВВА. Имелись значимые различия по данному параметру между ТВВА и обеими группами, в которых применялись разработанные методы анестезии (комбинированной – на 62,8%, $p=0,003$ и сочетанной – на 55,1%, $p=0,009$). Высокая варибельность свидетельствует о наличии нестабильности и малой управляемости анестезии, что требует достижения большей ее глубины с риском превышения безопасных величин.

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что при всех вариантах анестезии при условии правильного выполнения технологии ее проведения обеспечивается адекватность. Однако, наиболее стабильные параметры, характеризующие глубину анестезии и ее наилучшая управляемость достигается при одновременном применении ингаляционной и внутривенной анестезии или сочетания ингаляционной с эпидуральной блокадой. В наименьшей степени этим требованиям отвечает тотальная внутривенная анестезия.

4.2 Сравнительный анализ показателей гемодинамики при различных методах анестезии

Результаты проведенных гемодинамических исследований представлены в таблицах 17-20 и на рисунках 5-6.

Таблица 17

Динамика показателей системной гемоциркуляции у больных при использовании ТВВА

Показатель	Контроль	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
1	2	3	4	5	6	7
ЧСС, мин ⁻¹	68±3	79±2	74±2	77±1	68±1	70±2
САД, мм рт.ст.	122±4	145±5	134±3*	118±3*	112±3*	128±4*
ДАД, мм рт.ст.	81±2	93±2	85±2*	75±2*	74±2*	93±3
АДср., мм рт.ст.	96±3	114±4	105±3	92±2	88±2	107±3
КДО, мл	146,2± 7,3	132,6± 6,8	135,7± 6,1	137,0± 5,9	139,2± 7,7	137,4± 8,0
КСО, мл	50,7±4,4	46,1±4,9	57,2±4,7	65,5±4,1	71,1±5,9	62,5±5,8
ΔS, %	42,6±3,2	39,9±3,5	34,1±3,0	33,0±2,7	31,6±2,9	33,8±3,4
ФВ, %	69,0±4,0	66,2±2,9	58,0±3,7	52,2± 2,9*	49,7± 2,6*	53,2±2,9
УОК, мл	87,5±6,6	85,2±7,0	77,9±6,5	71,8±6,2	68,4±5,5	73,0±6,7

Продолжение таблицы 17

1	2	3	4	5	6	7
МОК, л/мин	5,99± 0,43	6,51± 0,50	5,74± 0,46	5,53± 0,44	4,61± 0,41	5,11± 0,53
СИ, л/мин/м ²	3,37± 0,22	3,69± 0,34	3,25± 0,29	3,13± 0,24	2,58± 0,19	2,87± 0,26
ОПСС, дин/см/с ⁻⁵	787±41	1647± 100	1522±96	1503±85	1489±64	1621±70
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, p<0,05						

Поскольку, как было показано выше, все используемые варианты анестезии оказались адекватными, изменения показателей центральной гемодинамики у обследованных больных определялись исходными гемодинамическими сдвигами и были неспецифичны для конкретного вида анестезии.

В ходе проведения ТВВА статистически значимых изменений показателей частоты сердечных сокращений не произошло ни на одном из этапов исследований. Наиболее низкий уровень САД отмечался в начале и при проведении основного этапа операции. В 10% случаев диагностирована гипотония, проявлявшаяся снижением САД более 25% от исходного. Эти изменения были зарегистрированы в начале анестезии и при выполнении основного этапа операции, что свидетельствует о наличии определенного риска сердечно-сосудистых событий при проведении данного вида анестезии у онкологических больных.

На этих же этапах оперативного лечения отмечено снижение и уровня диастолического АД в среднем на 20,4% от исходного, в 2 случаях наблюдалось его снижение более чем на 25% по сравнению с начальным этапом исследования. При этом значимых изменений АД_{ср.} не происходило,

Величина конечного диастолического объема до начала анестезии в группе пациентов была несколько ниже, чем в контроле, как и конечного систолического объема. Различия не были статистически значимыми. В динамике показатель КДО имел небольшую тенденцию к увеличению, максимальное значение определялось на основном этапе операции. Существенно больший рост прослеживался по величине КСО, что отражает снижение сократительной способности миокарда. Значимое превышение над исходным уровнем и показателем контрольной группы было выявлено в начале операции, на основном этапе и по ее завершению.

Обнаружено значимое уменьшение среднего значения показателя фракции выброса в начале операции в среднем на 21,1%, а при проведении основного этапа на 24,9%.

Величина ударного объема крови при этом в динамике снижалась менее значительно. Статистически значимые различия с показателем до операции были определены только во время основного этапа. В результате уменьшения ЧСС и снижения УОК прослеживалось уменьшение минутного объема кровообращения. Значимые различия с показателем до операции он имел в начале, при основном этапе и по завершению вмешательства, а с контрольной группой – на основном этапе. Адекватное снижение с аналогичными моментами определения значимости различий было выявлено по средней величине сердечного индекса.

Общее периферическое сопротивление на этапах оперативного лечения значимо не изменялось.

Обнаруженные изменения центральной гемодинамики можно трактовать, как проявление негативного влияния ТВВА на сократимость миокарда и формирование его гиподинамии на наиболее ответственных этапах оперативного лечения.

При проведении анестезиологического пособия с использованием ингаляционных препаратов (таблица 18) отмечалось умеренное, хотя и в ряде случаев значимые изменения показателей системной гемоциркуляции.

Таблица 18

Динамика показателей системной гемодинамики у больных при ингаляционной анестезии

Показатель	Контроль	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
ЧСС, мин ⁻¹	68±3	83±4	76±3	71±3*	69±3*	72±5
САД, мм рт.ст.	122±4	148±5	137±4	130±4*	128±3*	133±4*
ДАД, мм рт.ст.	81±2	96±2	90±2	88±1*	88±2*	91±2
АДср., мм рт.ст.	96±3	118±4	110±3	106±3*	105±4*	109±4
КДО, мл	146,2± 7,3	130,9± 6,8	131,3± 5,9	132,2± 5,2	134,0± 4,7	133,6±6,0
КСО, мл	50,7±4,4	45,2±4,2	48,3±4,0	51,8±4,3	54,9±4,5*	50,7±5,1
ΔS, %	42,6±3,2	38,5±3,4	37,0±2,9	36,4±2,7	35,1±2,7	37,3±3,5
ФВ, %	69,0±4,0	68,5±4,2	64,9±3,7	63,6±3,1	62,0±2,7	65,5±3,4
УОК, мл	87,5±6,6	85,9±7,3	83,1±6,5	80,6±6,1	79,2±6,0	83,3±7,4
МОК, л/мин	5,99± 0,43	6,92±0,65	6,31±0,58	5,72±0,52	5,48± 0,49*	5,98±0,57
СИ, л/мин/м ²	3,37± 0,22	3,74±0,31	3,43±0,29	3,28±0,24	3,04± 0,19*	3,32±0,26
ОПСС, дин/см/с ⁻⁵	787±41	1576± 127	1396± 109	1275±96	1090± 105*	1318± 100
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, p<0,05						

Так, существенное снижение ЧСС относительно исходного показателя отмечалось в начале операции (на 14,5%, $p<0,05$) и на её основном этапе (на 16,9%, $p<0,05$).

Наличие сопутствующей патологии, характерной для анализируемых пациентов, определяло исходное повышение уровня систолического и диастолического АД. В процессе анестезии имелось значимое снижение обоих показателей, достигавшее максимума на основном этапе операции в среднем 13,5% систолического и 8,3% - диастолического АД ($p<0,05$ по обоим параметрам). Однако ни в одном из клинических случаев у больных рассматриваемой группы не было зарегистрировано снижения показателей АД более чем на 20% от исходного, а диастолического – более чем на 12%. Это свидетельствует о безопасности применяемой методики анестезии у больных с сопутствующей артериальной гипертензией.

Анализ параметров, характеризующих функциональное состояние миокарда, свидетельствовал об отсутствии влияния ингаляционной анестезии, даже на основном этапе и в конце операции, на эффективность работы сердца.

Средняя величина КДО в группе не имела существенной динамики, разброс этого показателя оставался весьма умеренным и снижался вплоть до основного этапа операции. Напротив, величина КСО имела существенную динамику к росту, максимальные значения, имеющие значимое превышение над исходным уровнем, но не над контрольной группой, определялись на основном этапе операции. Это соответствовало снижению ударного объема крови и тенденции к уменьшению фракции выброса. По этим показателям значимых различий с исходом и контрольной группой не было.

МОК в начале исследования имел существенное превышение над нормативными показателями, главным образом, за счет повышения ЧСС. Далее он имел динамику к снижению на протяжении всего периода анестезии с умеренной тенденцией к росту по ее завершению. Значимые различия с исходом были определены во время основного этапа операции на 20,9%

($p<0,05$). Аналогично вело себя значение сердечного индекса. Он снижался и имел значимое различие с исходом в ходе основного этапа ($p<0,05$).

Непосредственное влияние проводимой анестезии на сосудистый тонус выражалось в значимом уменьшении периферического сосудистого сопротивления, степень которого была максимальной на основном этапе операции и составила 30,8% от среднего исходного показателя ($p<0,05$).

Таким образом, гемодинамические изменения, обнаруженные в группе больных, оперированных под ингаляционной анестезией, обусловлены вазоплегическими свойствами анестетика - снижение исходно повышенного артериального давления и общего периферического сопротивления при нормальных значениях фракции сердечного выброса.

В таблице 19 приведены данные, характеризующие влияние комбинированной анестезии пропофол+изофлюран (севофлюран) на параметры системной гемодинамики.

Таблица 19

Динамика показателей системной гемодинамики у больных при использовании комбинированной анестезии

Показатель	Контроль	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
1	2	3	4	5	6	7
ЧСС, мин ⁻¹	68±3	82±3	75±2	71±2*	70±2*	74±3
САД, мм рт.ст.	122±4	151±6	137±5	129±4*	130±4*	135±4*
ДАД, мм ст.рт.	81±2	97±3	89±2*	87±2*	86±1*	93±3

Продолжение таблицы 19

1	2	3	4	5	6	7
АДср., мм рт.ст.	96±3	120±4	109±3*	105±3*	104±2*	111±3
КДО, мл	146,2± 7,3	135,5± 6,9	135,8± 7,7	136,1± 5,2	137,3± 5,0	134,9± 8,3
КСО, мл	50,7±4,4	52,3±5,1	54,1±4,9	55,3±4,3	55,8±3,9	56,0±4,2
ΔS, %	42,6±3,2	38,3±3,5	36,4±3,1	36,1±2,9	36,1±2,7	36,9±3,4
ФВ, %	69,0±4,0	66,9±4,1	63,2±3,9	62,1±3,5	61,6±3,8	66,9±4,0
УОК, мл	87,5±6,6	83,2±7,1	81,7±6,5	80,8±5,9	81,5±5,5	78,9±6,4
МОК, л/мин	5,99± 0,43	6,82±0,52	6,13±0,46	5,74±0,41	5,71± 0,39*	5,84±0,50
СИ, л/мин/м ²	3,37± 0,22	3,80± 0,25	3,41± 0,24	3,20± 0,21	3,18± 0,20	3,25± 0,27
ОПСС, дин/см/с ⁻⁵	787±41	1612±87	1425±81	1318± 77*	1155± 65*	1376±80
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии значимы, p<0,05						

Исходная тахикардия на фоне применения данного метода анестезии приобретала тенденцию к обратному развитию – снижению ЧСС, причем размах колебаний данного параметра в начале и в ходе основного этапа операции не выходил за пределы уровня нормальных значений ЧСС. Величина систолического АД до операции была повышенной и в среднем составляла 151±6 мм рт.ст. На фоне вводной анестезии этот показатель снизился до 137±5 мм рт.ст., а в ходе оперативного вмешательства – в среднем до 129±4 мм рт.ст. Причем ни в одном из случаев он не был меньше 110 мм рт.ст. В конце операции наблюдалась тенденция к повышению САД, не достигающему, тем не менее, исходных значений.

Аналогичная динамика была характерна для уровня диастолического и среднего гемодинамического АД.

При сочетанной анестезии, также как в ранее рассмотренных случаях использования одной основной методики, не было динамики величины КДО. Также не зарегистрировано значимых различий с контрольной группой и исходным уровнем по величине КСО, что до определенной степени отличает данную группу от ТВВА и ингаляционной анестезии.

Несмотря на наличие тенденции к снижению фракции выброса в ходе операции, различия с исходным показателем не были статистически значимыми, и анализируемый параметр не выходил за пределы нормальных значений. Следует также указать, что значимых различий не выявлялось по уровню УОК и СИ. Небольшие различия были выявлены по величине МОК (16,2%, $p < 0,05$). В ходе оперативного вмешательства наблюдалось умеренное, однако статистически значимое в начале операции и в процессе выполнения основного ее этапа уменьшение ОПСС, за счет чего, вероятно, и наблюдалось снижение системного АД.

Применение сочетания ингаляционной и эпидуральной анестезии представляло большой интерес в связи с возможностью коррекции негативных эффектов, присущих анестезии без полной нормализации ноцицептивной стимуляции.

Сведения о динамике показателей системной гемоциркуляции при применении этого варианта представлены в таблице 20.

В ходе анестезии не было зарегистрировано нарушений исследованных гемодинамических показателей. Уровень САД достоверно снижался уже при вводной анестезии ($p < 0,05$) и оставался неизменным до конца операции, что свойственно эпидуральной блокаде. Однако ни в одном из случаев не было зарегистрировано уменьшения САД ниже 120 мм рт.ст.

Таблица 20

Динамика показателей системной гемодинамики у больных при использовании сочетания ингаляционная анестезия+ парацетамол+ эпидуральная блокада

Показатель	Контроль	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
1	2	3	4	5	6	7
КДО, мл	146,2± 7,3	140,8±6,9	142,1±6,1	142,5±7,2	143,1±6,5	142,3±8,8
ЧСС, мин ⁻¹	68±3	87±3	79±2	72±4	70±2	76±2
САД, мм рт.ст.	122±4	156±3	138±3*	135±3*	133±2*	141±3*
ДАД, мм ст.рт.	81±2	97±1	92±2*	88±1*	86±1*	87±1*
АДср., мм рт.ст.	96±3	121±3	111±2*	107±2*	104±2*	111±2*
КСО, мл	50,7±4,4	47,7±3,7	52,4±4,9	55,9±4,3	58,3±3,7*	56,0±4,4
ΔS, %	42,6±3,2	40,2±3,5	38,3±2,9	37,5±2,8	36,9±2,4	38,7±3,0
ФВ, %	69,0±4,0	63,3±2,9	62,7±3,3	60,9±2,6	61,4±2,2	63,0±2,5
УОК, мл	87,5±6,6	93,1±7,2	89,7±6,7	86,6±6,3	84,8±5,9	86,3±6,7
МОК, л/мин	5,99± 0,43	8,08± 0,52	7,08± 0,47	6,23± 0,44*	5,93± 0,38*	6,55± 0,50
СИ, л/мин/м ²	3,37± 0,22	3,74± 0,26	3,27± 0,24	2,88± 0,19	2,74± 0,22	3,03± 0,26
ОПСС, дин/см/с ⁻⁵	787±41	1257± 117	1090±96	771±61*	689±75*	881±79*
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, p<0,05						

ДАД во время операции снизилось до уровня 86-93 мм рт.ст. по сравнению с исходным параметром 97 мм рт.ст. Во всех клинических случаях величина данного показателя превышала 80 мм рт.ст. на протяжении всего периода анестезии.

В группе применения эпидуральной блокады также не было существенных различий по величине КДО в динамике исследования, тогда как КСО увеличился на 22,3% на основном этапе операции в сравнении с исходом ($p < 0,05$). Это соответствовало снижению УОК и МОК. Однако значимые различия были определены только для последней величины.

Не отмечалось существенной динамики фракции выброса левого желудочка на всех этапах исследования. Она оставалась в пределах 55-70%, а снижение данного показателя у конкретных больных ни в одном случае не превышало 10% от исходного.

При этом следует учитывать, что для данной группы в целом был характерен гиперкинетический тип гемодинамики в исходе за счет наличия артериальной гипертензии у пациентов. В этих условиях следует считать позитивным результат, заключающийся в значимом снижении МОК в срок начала операции на 23,0% и на основном этапе на 26,6% ($p < 0,05$ в обоих случаях). Аналогичного уровня и степени значимости достигало уменьшение сердечного индекса.

Снижение ОПСС, наблюдавшееся в процессе анестезии, обуславливало уменьшение показателей АД на фоне сохраненного сердечного выброса.

Для определения достоинств и недостатков 4-х использованных методов анестезии нами был проведен сравнительный анализ наиболее значимых параметров гемодинамики - АД и фракция выброса.

Полученные результаты нашего исследования представлены на рисунках 6 и 7.

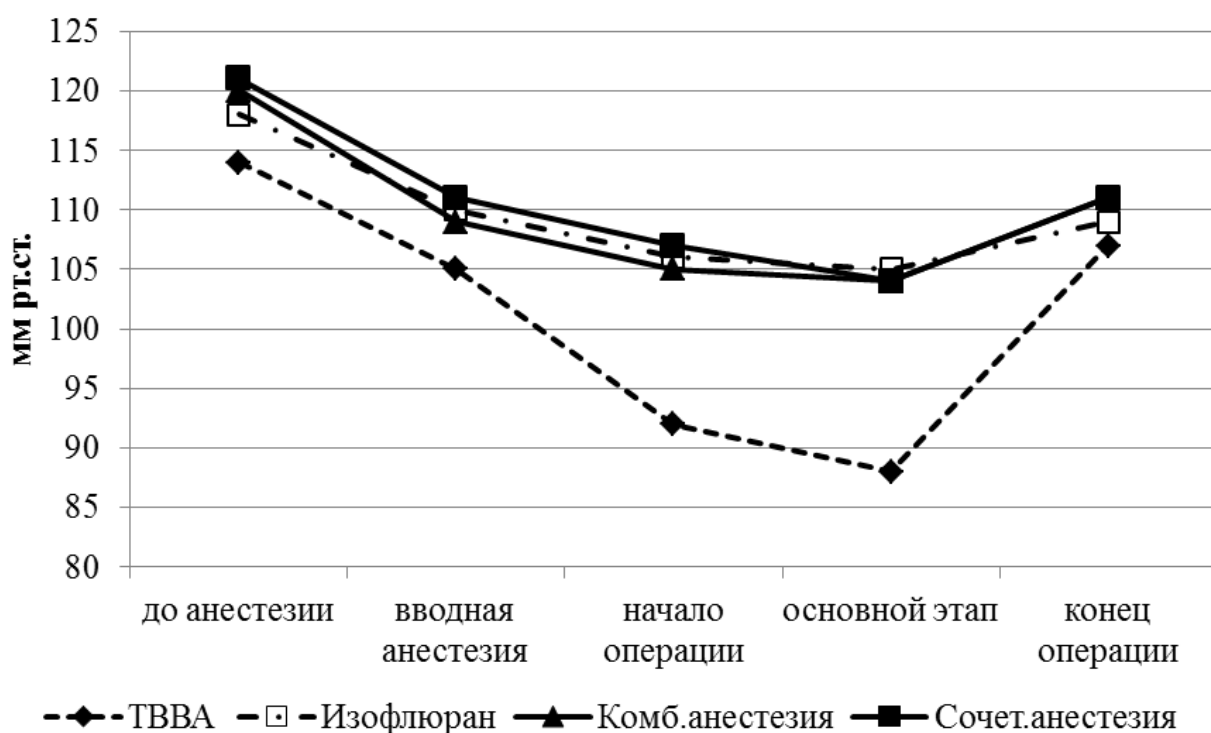


Рисунок 6 - Сравнительная динамика среднего гемодинамического АД при использованных вариантах анестезии

Из представленного графика видно, что показатель среднего гемодинамического АД снижался в процессе анестезии и оперативного вмешательства во всех группах. Однако при применении ТВВА степень этого снижения была более значительной, чем в случаях использования ингаляционной, комбинированной (пропофол+изофлюран) и сочетанной (ВВА+ЭДА) анестезии, особенно на основном этапе операции.

В то же время, не было выявлено различий средних значений АД между группами, где применена ингаляционная, комбинированная и сочетанная анестезии.

На рисунке 7 представлены данные о динамике фракции выброса левого желудочка, характеризующей эффективность работы сердца.

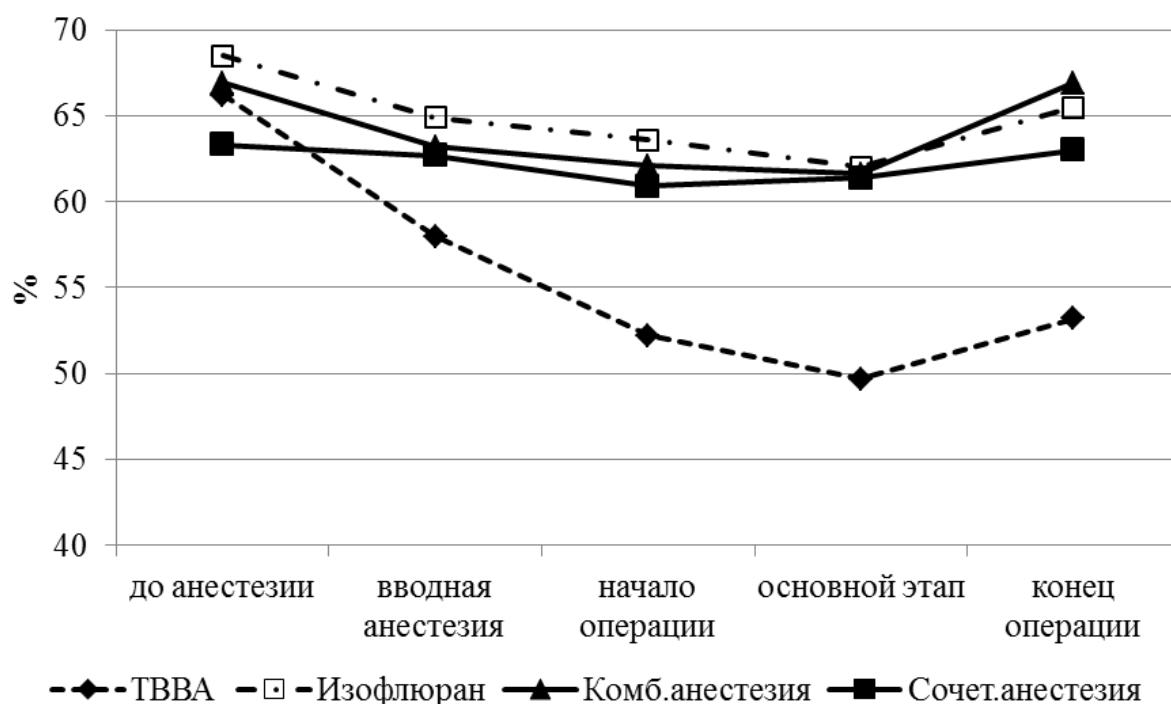


Рисунок 7 - Динамика фракции сердечного выброса на различных этапах операции в зависимости от варианта анестезии

При анализе полученных данных нами учитывалось то обстоятельство, что исходный (до вводной анестезии) уровень фракции выброса был в группе, где применена комбинированная анестезии несколько ниже, чем у больных остальных групп, хотя пациенты с недостаточностью кровообращения II ФК и выше в исследование не включались.

При применении ТВВА степень снижения фракции выброса относительно исходного уровня оказалась большей, чем при использовании ингаляционной, комбинированной и сочетанной анестезии. При этом наиболее значимый уровень различий был выявлен в начале и при осуществлении основного этапа оперативного вмешательства.

Таким образом, проведенные исследования показали, что наиболее существенные гемодинамические сдвиги происходили при использовании ТВВА по сравнению с ингаляционной, сочетанной и комбинированной анестезиями. Они проявлялись на основных этапах операции снижением артериального давления и фракции сердечного выброса, что у

онкологических больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией может служить фактором риска опасных осложнений [10, 22, 43, 48, 52, 61].

4.3 Динамика показателей гомеостаза в ходе оперативного вмешательства в зависимости от метода анестезии

В таблице 21 показаны данные, характеризующие динамику кислотно-основного состояния крови и ее газового состава в процессе проведения оперативного вмешательства в условиях ТВВА.

Таблица 21

Динамика pH крови, SpO₂, pCO₂ и petCO₂ у больных группы ТВВА

Показатель	Контроль	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
pH	7,40± 0,01	7,40± 0,01	7,36± 0,02	7,34± 0,01	7,33± 0,01*	7,35± 0,01*
SpO ₂ , мм рт.ст.	99,5±0,5	98,8±0,9	95,3± 0,5*	96,5± 0,4*	97,4±0,5	99,0±0,7
pCO ₂ , мм рт.ст.	36±1	36±1	38±1	37±2	35±1	37±2
PetCO ₂ , %	-	-	5,2± 0,1	5,2± 0,2	5,3± 0,2	5,4± 0,2
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, p<0,05						

Как видно из представленной таблицы, у обследованных больных отмечалось умеренное снижение уровня pH в процессе проведения вмешательства, т.е., проходящее повышение кислотности крови, хотя средние значения этого показателя на всех этапах оперативного лечения находились в допустимых пределах и не требовали коррекции.

Умеренное, но статистически значимое снижение парциального напряжения кислорода было выявлено во время вводной анестезии и в начале операции. Это обстоятельство, по-видимому, и явившееся причиной незначительных колебаний рН, в дальнейшем было компенсировано адекватной ИВЛ., о чем свидетельствует отсутствие сдвигов показателей парциального напряжения углекислого газа в крови и его содержание в выдыхаемом воздухе у обследованных больных данной группы.

В таблице 22 представлены данные, характеризующие параметры гомеостаза во время ингаляционной анестезии.

Таблица 22

Динамика рН крови, SpO₂ и pCO₂ в крови и PetCO₂ в выдыхаемом воздухе у больных группы ингаляционной анестезии

Показатель	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
рН	7,40±0,01	7,37±0,02	7,36±0,03	7,39±0,02	7,37±0,02
pO ₂ , мм рт.ст.	94,5±0,5	93,5±0,8	96,9±0,9	98,8±0,7*	95,7±0,9
pCO ₂ , мм рт.ст.	39±2	40±2	38±1	39±2	39±1
PetCO ₂ , %	-	5,1±0,1	4,9±0,2	5,2±0,2	5,1±0,2
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, p<0,05					

Анализ динамики величины рН крови свидетельствовал об отсутствии его существенных отклонений от исходного и контрольного уровней на всех этапах исследований.

Показатели газового состава крови также не претерпевали существенных изменений ни на одном из этапов.

В таблице 23 представлены данные о динамике показателей кислотно-основного состояния и оксигенации крови, а также уровень PetCO_2 в выдыхаемом воздухе при комбинированной внутривенно-ингаляционной анестезии.

Таблица 23

Динамика pH крови, SpO_2 и pCO_2 у больных при использовании комбинированной анестезии

Показатель	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
pH	$7,39 \pm 0,01$	$7,37 \pm 0,02$	$7,37 \pm 0,01$	$7,38 \pm 0,01$	$7,38 \pm 0,02$
pO_2 , мм рт.ст.	$96,2 \pm 0,7$	$94,8 \pm 0,5$	$95,8 \pm 0,5$	$97,3 \pm 0,4$	$96,0 \pm 0,6$
pCO_2 , мм рт.ст.	38 ± 1	39 ± 2	37 ± 2	37 ± 1	38 ± 1
PetCO_2 , %	-	$5,2 \pm 0,2$	$5,0 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,1$

В процессе оперативного вмешательства с использованием данной методики анестезии не было зарегистрировано изменений pH в крови, SpO_2 и pCO_2 .

Уровень PetCO_2 в выдыхаемом воздухе был стабильным на всем протяжении анестезиологического пособия.

В таблице 24 представлена динамика pH, оксигенации крови и содержания CO_2 при применении сочетанной анестезии изофлюраном с парацетамолом и эпидуральной блокадой.

Таблица 24

Динамика pH крови, SpO₂ и pCO₂ у больных при использовании сочетания изофлюран+парацетамол+эпидуральная блокада

Показатель	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
pH	7,39±0,02	7,37±0,03	7,37±0,02	7,36±0,01	7,35±0,02
pO ₂ , мм рт.ст.	98,9±0,9	97,1±1,0	96,5±0,6	97,2±0,6	98,3±0,9
pCO ₂ , мм рт.ст.	35±2	36±1	37±1	37±2	38±2
PetCO ₂ , %	-	5,1±0,2	5,0±0,1	5,2±0,1	5,2±0,1
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, p<0,05					

Уровень среднего значения pH находился в пределах 7,39-7,35 и колебался у отдельных больных от 7,40 до 7,33 с тенденцией к уменьшению к концу операции.

Не было отмечено тенденции к снижению SpO₂ и существенного повышения pCO₂ при мониторинговании данных показателей на всем протяжении оперативных вмешательств и анестезии.

Уровень PetCO₂ не изменялся и оставался стабильным.

Таким образом, при всех вариантах анестезиологического пособия практически все исследуемые показатели сохранялись в пределах референтных значений, что косвенно свидетельствует об адекватности проводимой анестезии и респираторной поддержки. Данное обстоятельство позволяет не проводить сравнительную оценку между группами больных.

Содержание глюкозы и кортизола характеризует степень активации адаптивных механизмов организма в ответ на операционный стресс.

Повышение этих показателей соответствует системной реакции на повреждение, не компенсированной компонентами анестезиологического пособия.

В таблице 25 показана динамика содержания глюкозы и кортизола в крови при проведении оперативных вмешательств в условиях ТВВА.

Таблица 25

Динамика содержания глюкозы и кортизола в крови у больных в условиях ТВВА

Показатель	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
Глюкоза в крови, мМ/л	4,9±0,2	5,1±0,2	5,7±0,2	6,6±0,3*	6,5±0,3*
Содержание кортизола в крови, нмоль/л	385±50	499±61	827±69	915±58*	894±71*
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, $p < 0,05$					

Содержание глюкозы в крови в течение проводимого анестезиологического пособия имело динамику к росту, достигая максимума на основном наиболее травматичном этапе операции.

Отмечалось аналогичное повышение содержания кортизола в крови, достигающее 915±58 нмоль/л на основном этапе операции. Значимые различия с исходным показателем были выявлены при проведении основного этапа операции и при выведении больных из анестезии соответственно 137,6% и 132,2%, $p < 0,05$.

В таблице 26 представлены данные, характеризующие содержание глюкозы и кортизола в крови при ингаляционной анестезии.

Таблица 26

Динамика содержания глюкозы в крови у больных при использовании ингаляционной анестезии

Показатель	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
Содержание глюкозы в крови, мм/л	5,3±0,4	5,2±0,3	5,5±0,5	5,9±0,5	6,0±0,5
Содержание кортизола в крови, нмоль/л	477±52	589±67	625±84*	632±50*	716±76*
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, $p < 0,05$					

В процессе анестезии и оперативного вмешательства содержание глюкозы имело тенденцию к повышению, однако значимых отличий относительно исходного показателя не установлено.

Уровень кортизола начал повышаться после индукции анестезии и наибольших значений достиг к концу операции.

При проведении комбинированной анестезии уровень глюкозы крови значимо не изменялся (таблица 27).

Таблица 27

Динамика содержания глюкозы в крови у больных при использовании комбинированной анестезии

Показатель	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
Содержание глюкозы в крови, мм/л	4,9±0,3	5,0±0,4	5,0±0,4	5,3±0,3	5,4±0,3
Содержание кортизола в крови, нмоль/л	362±31	505±49*	501±47*	588±64*	721±84*
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, $p < 0,05$					

Было выявлено значимое превышение средних значений содержания кортизола над исходными показателями с началом оперативного вмешательства.

Ни у одного из больных, включенных в исследование, не было определено превышение содержания кортизола в крови над показателями, характерными для умеренного стресса. При анализе средних уровней по группе наблюдалось повышение относительно исходного на 39,5% - при проведении вводной анестезии, на 38,4% - в начале операции и на 62,4% - при выполнении основного этапа. После прекращения анестезии был выявлен дальнейший рост показателя – до двукратного в сравнении с исходным.

В таблице 28 представлены данные о содержании глюкозы и кортизола в крови у больных, оперированных в условиях сочетанной анестезии.

Таблица 28

Динамика содержания глюкозы и кортизола в крови у больных при использовании сочетанной анестезии изофлюран+парацетамол+эпидуральная блокада

Показатель	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
Содержание глюкозы в крови, ммоль/л	5,0±0,4	5,1±0,3	5,1±0,4	5,1±0,4	5,2±0,4
Содержание кортизола в крови, нмоль/л	461±56	529±62	537±71*	543±75*	595±90*
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, $p < 0,05$					

Относительно исходного уровня до завершения основного этапа операции отмечалось незначительное повышение содержания глюкозы. Однако ни на одном из этапов ни у одного из обследованных больных не отмечалось превышение показателя над рекомендованными значениями (до 8,0 мм/л). В конце операции не было заметной тенденции к снижению содержания глюкозы в крови. Ни у одного из больных не отмечалось выраженной стрессорной реакции, сопровождавшейся существенным повышением содержания кортизола. Относительно исходного уровня степень

превышения показателей в начале операции составила 52,0%, в конце – 85,7% ($p < 0,05$ в обоих случаях).

На рисунке 8 показана динамика содержания глюкозы в крови у обследованных больных сравниваемых групп.

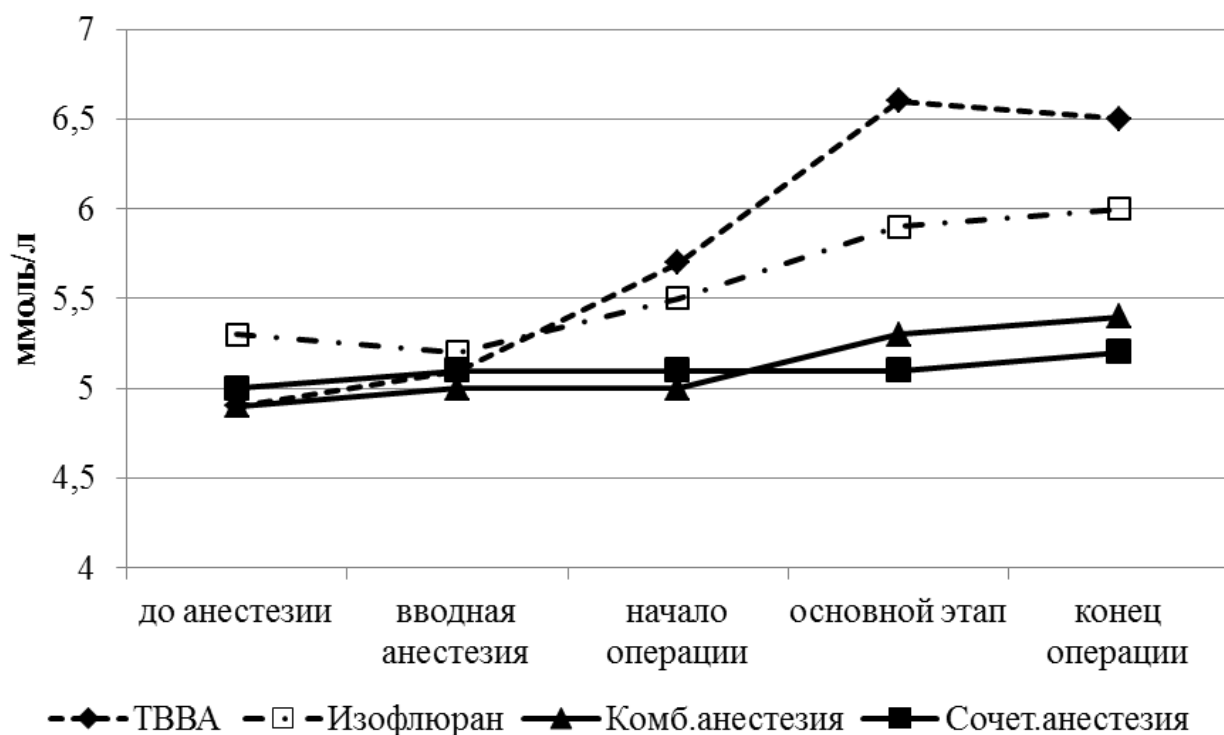


Рисунок 8 - Динамика содержания глюкозы в крови у обследованных больных в ходе оперативного вмешательства в зависимости от варианта анестезии

Общая тенденция в динамике данного показателя при всех вариантах анестезиологического пособия была одинаковой и заключалась в повышении уровня глюкозы в крови. Однако при проведении ТВВА эти изменения были выражены в наибольшей, а при комбинированной и сочетанной анестезии – в наименьшей степени. В этих группах изменения концентрации глюкозы в крови оставались неизменными на всем протяжении оперативного вмешательства. Данный параметр является информативным для оценки функционального статуса больных, поскольку анестезия осуществлялась в большинстве случаев у лиц пожилого возраста, с наличием сопутствующих

сердечно-сосудистых заболеваний и метаболических расстройств. Кроме того, он позволяет диагностировать возникновение такого послеоперационного осложнения, как стрессиндуцированная гипергликемия, чего мы не наблюдали.

На рисунке 9 показана сравнительная динамика одного из важных показателей, характеризующих реакцию нейрогуморальных механизмов на операционную травму – содержания кортизола в периферической крови.

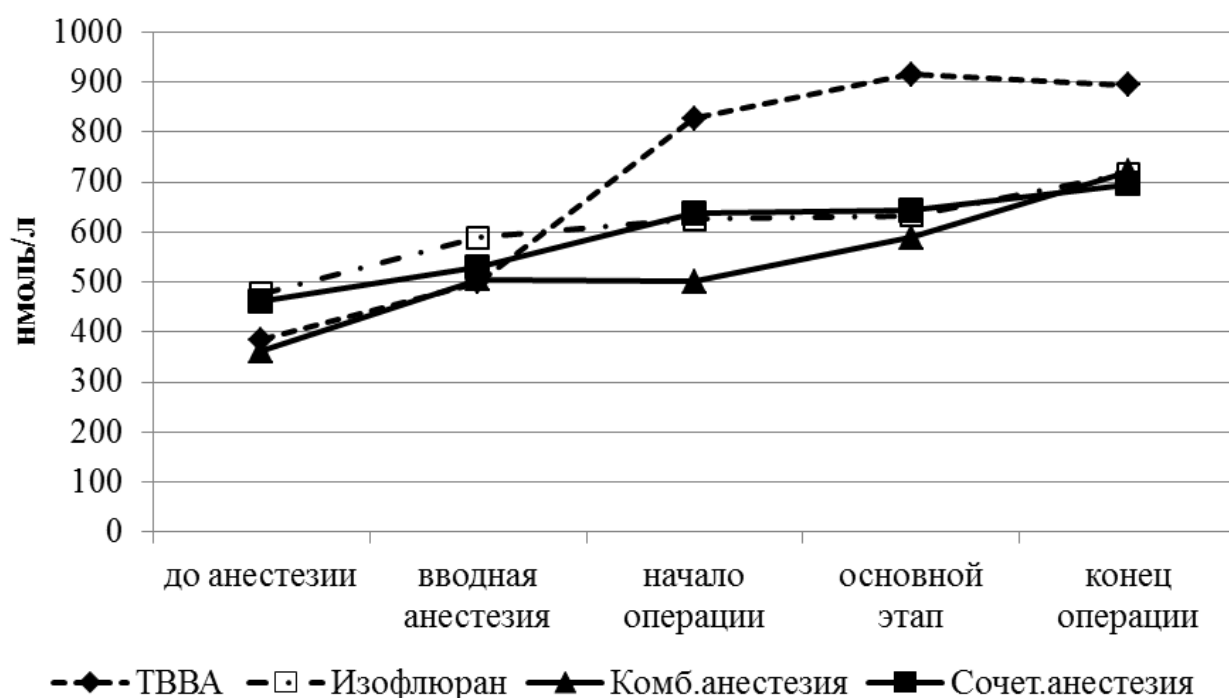


Рисунок 9 - Сравнительная динамика содержания кортизола на этапах оперативного вмешательства в зависимости от варианта анестезии

Полученные данные свидетельствуют о наличии его роста во всех группах обследованных больных на всех этапах оперативного лечения.

Следует отметить, что наиболее значительным это повышение было при применении ТВВА. Обнаружены статистически значимые различия на протяжении всего вмешательства – от начала операции до ее завершения.

Различий между группами с применением изофлюрана и комбинированной анестезии не было зарегистрировано ни на одном из этапов.

При использовании сочетанной анестезии изофлюран+парацетамол+эпидуральная блокада показатели концентрации кортизола была наименьшими по сравнению с другими группами на протяжении всего оперативного вмешательства от вводной анестезии до момента ее завершения.

Таким образом, анализ параметров КОС, газового состава крови, концентрации глюкозы и кортизола на этапах хирургического лечения показал, что ТВВА при подобного рода операциях обеспечивает наилучшую антистрессовую защиту организма больного. Наиболее предпочтительным вариантом выступает сочетанная анестезия, включающая эпидуральную блокаду [21, 22, 42, 46, 57-59, 65, 69, 307].

4.4 Динамика функционального состояния вегетативной нервной системы в ходе оперативного вмешательства в зависимости от способа анестезии

Состояние вегетативной нервной системы, оценивающееся в клинике путем анализа вариабельности сердечного ритма, является одним из объективных и неинвазивных маркеров реактивности организма на хирургический стресс. В отечественной практике данное исследование производится, главным образом, с использованием различных методов вариационной интервалометрии, в том числе основанных на работах Р.М. Баевского.

Нами в качестве основного параметра был использован индекс напряжения (ИН).

На рисунке 10 показана динамика индекса напряжения вариационной интервалограммы в группе ТВВА.

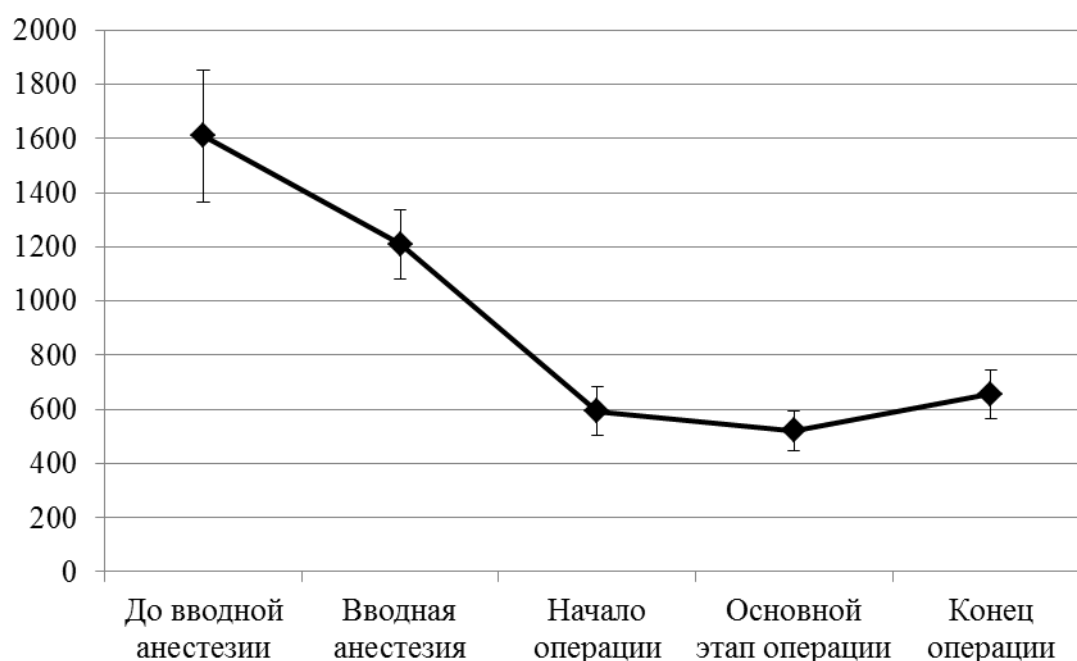


Рисунок 10 - Динамика индекса напряжения у больных при ТВВА

Динамика данного показателя свидетельствовала о его снижении к началу операции. Умеренное повышение наблюдалось в конце вмешательства, что свидетельствует о реактивации симпатического звена ВНС.

Средние величины показателей индекса напряжения вариационной интервалограммы при применении ингаляционной анестезии показаны на рисунке 11.

В ходе осуществления анестезиологического пособия в данном варианте было зарегистрировано снижение симпатического тонуса и одновременное повышение парасимпатического, наиболее выраженные на основном этапе операции, что соответствует критериям адекватности анестезии. В конце операции отмечалась тенденция к повышению средних величин ИН, что свидетельствует о физиологической реакции СНС на выход из анестезии.

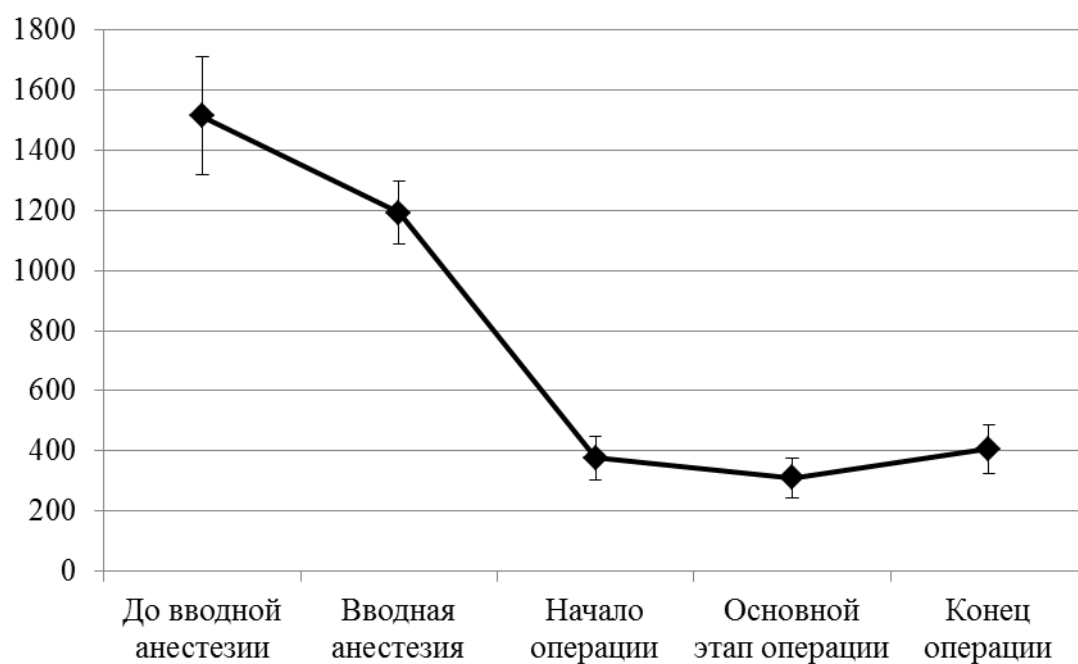


Рисунок 11 - Динамика индекса напряжения у больных при ингаляционной анестезии

На рисунке 12 показана динамика индекса напряжения при комбинированной анестезии.

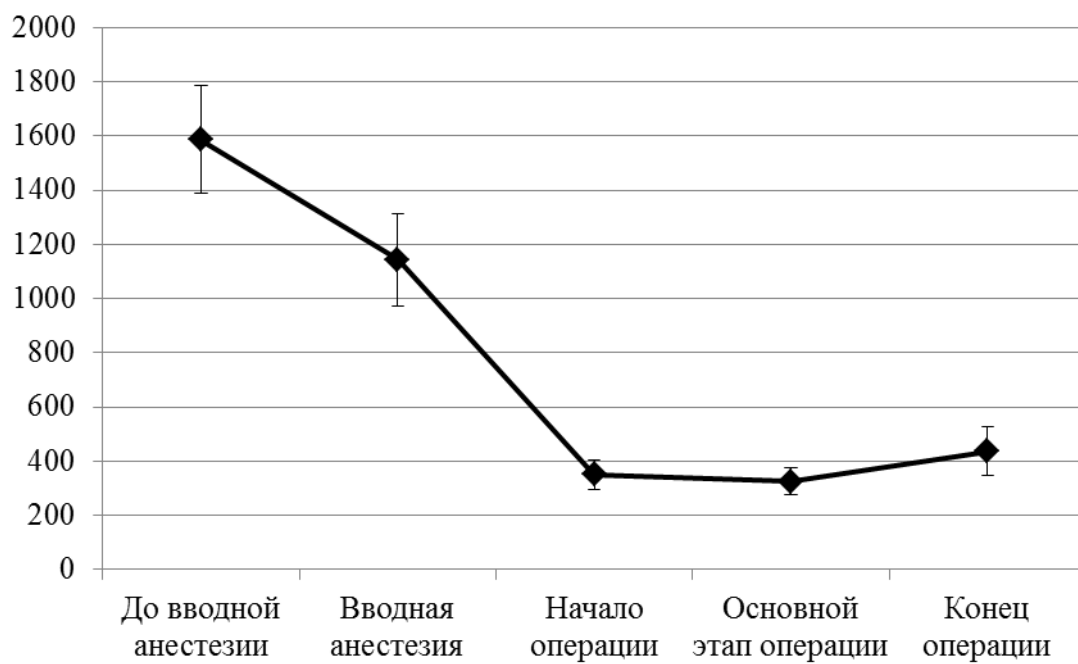


Рисунок 12 - Динамика индекса напряжения у больных при комбинированной анестезии

Показатель индекса напряжения у пациентов, оперированных в условиях комбинированной анестезии, пятикратно снизился к началу операции по сравнению с исходной величиной и сохранялся практически на одном уровне до самого завершения оперативного вмешательства. Только в самом его конце появилась тенденция к росту ИН, при этом средний уровень показателя достигал параметра начала операции.

На рисунке 13 показана динамика средней величины индекса напряжения у обследованных пациентов, перенесших сочетанную анестезию.

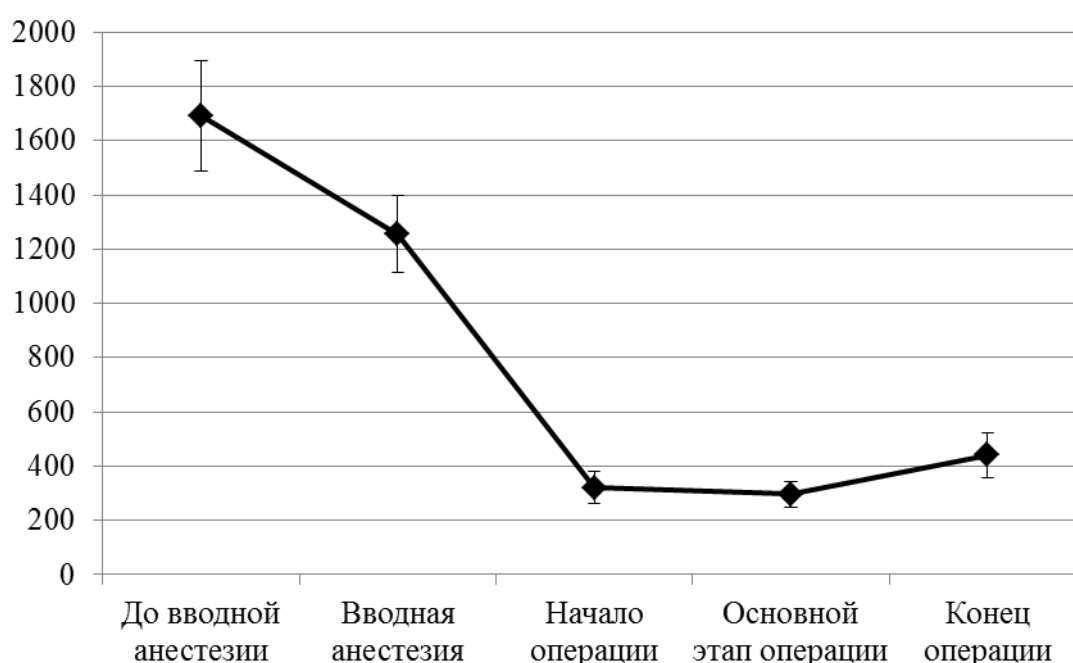


Рисунок 13 - Динамика индекса напряжения у больных при анестезии сочетанием изофлюран+парацетамол +эпидуральная блокада

Отмечалось его быстрое снижение во время индукции анестезии в среднем в 3,8 раза по сравнению с исходными показателями. Еще в большей степени он снизился на основном этапе операции.

Таким образом, динамика индекса напряжения вариационной интервалограммы была сходной во всех выделенных группах. Значимых

различий между обследованными группами больных выявлено не было. Это свидетельствует о том, что примененные методы анестезии надежно блокировали активность симпатического отдела вегетативной нервной системы на наиболее травматичных этапах операции.

Характеристика функционального состояния вегетативной нервной системы в определенной степени может быть проанализирована и путем определения температурной реакции организма на операционную травму.

Показатели центральной и периферической температуры тела и динамика их градиента в группе ТВВА представлены в таблице 29.

Таблица 29

Динамика центральной, периферической температуры тела и их градиента в ходе операции при ТВВА

Место определения	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
Пищевод	37,2±0,2	37,0±0,3	35,5±0,3*	34,7±0,4*	35,2±0,3*
Прямая кишка	37,0±0,2	36,9±0,3	35,5±0,2*	35,1±0,3*	35,4±0,3*
Большой палец	32,2±0,3	31,4±0,4	27,3±0,3*	26,9±0,3*	27,5±0,2*
Δt^0 цент/периф	5,2±0,1	5,9±0,2*	8,1±0,3*	8,4±0,4*	7,9±0,3*
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, $p < 0,05$					

При использовании данной методики анестезии отмечалось статистически значимое снижение обоих исследованных показателей центральной температуры тела, измеренной в пищеводе и прямой кишке. Эти

различия с исходным показателем были зафиксированы при проведении основного этапа и в конце операции ($p<0,05$).

Значимое снижение периферической температуры относительно исходной было выявлено в начале операции, при проведении основного этапа и выведении больных из анестезии ($p<0,05$ во всех случаях).

Градиент центральной и периферической температуры тела различался с исходным значением во все сроки измерения в ходе анестезиологического пособия. Это обстоятельство свидетельствует о том, что в процессе операции у больных возникала гипотермия, причем в большей степени происходило снижение периферической температуры, чем центральной. Увеличение температурного градиента у этих больных вероятнее всего можно объяснить ухудшением перфузии тканей в условиях чрезмерной активации симпатической нервной системы.

В таблице 30 показаны аналогичные данные при ингаляционной анестезии.

Таблица 30

Динамика центральной, периферической температуры тела и их градиента в ходе операции при ингаляционной анестезии

Место определения	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
Пищевод	$36,9\pm0,5$	$36,8\pm0,4$	$36,2\pm0,6$	$35,7\pm0,4$	$36,4\pm0,6$
Прямая кишка	$37,0\pm0,6$	$37,0\pm0,5$	$36,4\pm0,3$	$35,9\pm0,3$	$36,6\pm0,5$
Большой палец	$30,1\pm0,7$	$29,5\pm0,6$	$28,7\pm0,5$	$28,1\pm0,6$	$28,9\pm0,6$
Δt^0 цент/периф	$6,9\pm0,2$	$7,4\pm0,3$	$7,6\pm0,3$	$7,7\pm0,2$	$7,1\pm0,2$

В процессе проведения ингаляционной анестезии отмечалась тенденция к снижению как центральной, так и периферической температуры тела. Однако достоверных изменений как параметров центральной температуры, так и периферической выявлено не было.

При этом различия центральной температуры, определяемой как средняя величина между показателями температуры в пищеводе и прямой кишке, и периферической (большой палец), имели тенденцию к увеличению. Однако значимых различий между исходным уровнем (до вводной анестезии) и в процессе проведения анестезии не было зарегистрировано.

Таким образом, данные анализа динамики температуры тела свидетельствовали, что при проведении ингаляционной анестезии не происходило значительного снижения исследуемых показателей относительно исходных величин, что является проявлением адекватности анестезиологической защиты.

Анализ показателей центральной и периферической температуры тела при комбинированной анестезии показан в таблице 31.

В процессе анестезии по данной методике отмечалось достоверное снижение центральной температуры тела, достигающее степени значимости только в ходе основного этапа.

Показатель периферической температуры тела, определяемый термометрией кожи большого пальца руки, значимо снижался в начале операции и при проведении основного этапа, а к концу операции нормализовывался. Градиент центральной и периферической температуры имел значимое превышение над исходным показателем при проведении вводной анестезии в начале и на фоне основного этапа операции, однако в конце её, когда величина периферической температуры быстро восстанавливалась, он нормализовался.

Таблица 31

Динамика центральной, периферической температуры тела и их градиента в ходе операции при комбинированной анестезии

Место определения	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
Пищевод	37,1±0,4	37,1±0,4	36,5±0,3	36,0±0,3*	36,5±0,5
Прямая кишка	37,2±0,3	37,1±0,4	36,6±0,2	36,3±0,2*	36,8±0,3
Большой палец	31,9±0,5	31,0±0,3	29,3±0,3*	29,1±0,2*	31,1±0,4
Δt^0 цент/периф	5,3±0,2	6,1±0,3*	7,3±0,1*	7,1±0,2*	5,6±0,2
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, $p < 0,05$					

Таким образом, проведенный анализ дает основание полагать, что применение рассматриваемого способа анестезии не обладает существенным негативным влиянием на показатели температуры тела и соотношения центральной и периферической температур.

В таблице 32 показаны аналогичные данные при сочетанной анестезии.

Как видно из представленной таблицы, динамика параметров температурного гомеостаза была аналогичной предыдущей группе. Отмечалось незначительное, но достоверное снижение центральной температуры на основном этапе операции, которое нивелировалось к ее концу.

Таблица 32

Динамика центральной, периферической температуры тела и их градиента в ходе операции при сочетанной анестезии

Место определения	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Конец операции
Пищевод	37,3±0,2	37,1±0,3	36,5±0,4	35,7±0,3*	36,0±0,3*
Прямая кишка	37,1±0,4	36,9±0,3	36,5±0,2	36,0±0,2*	36,1±0,4
Большой палец	31,5±0,8	31,0±0,7	28,8±0,5	27,9±0,4	28,2±0,4
Δt^0 цент/периф	6,2±0,2	6,0±0,2	7,7±0,2*	7,9±0,2*	5,9±0,2
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, $p < 0,05$					

При анализе градиента центральной и периферической температуры выявлено его максимальное повышение на основном этапе операции и и возвращение к исходным значениям при выходе из анестезии.

На рисунке 14 показаны сравнительные данные, характеризующие градиент центральной и периферической температуры тела в группах обследованных.

Из представленного графика видно, что на всех этапах исследования температурный градиент был наиболее низким при проведении сочетанной анестезии, несмотря на вазоплегический эффект эпидуральной анестезии, обуславливающий увеличение теплоотдачи. Это свидетельствовало о высоком уровне защиты организма от хирургического стресса. У больных группы ТВВА отмечалось наиболее резкое повышение градиента температур

на всех этапах операции, что можно расценивать как проявление недостаточной эффективности нейровегетативного торможения.

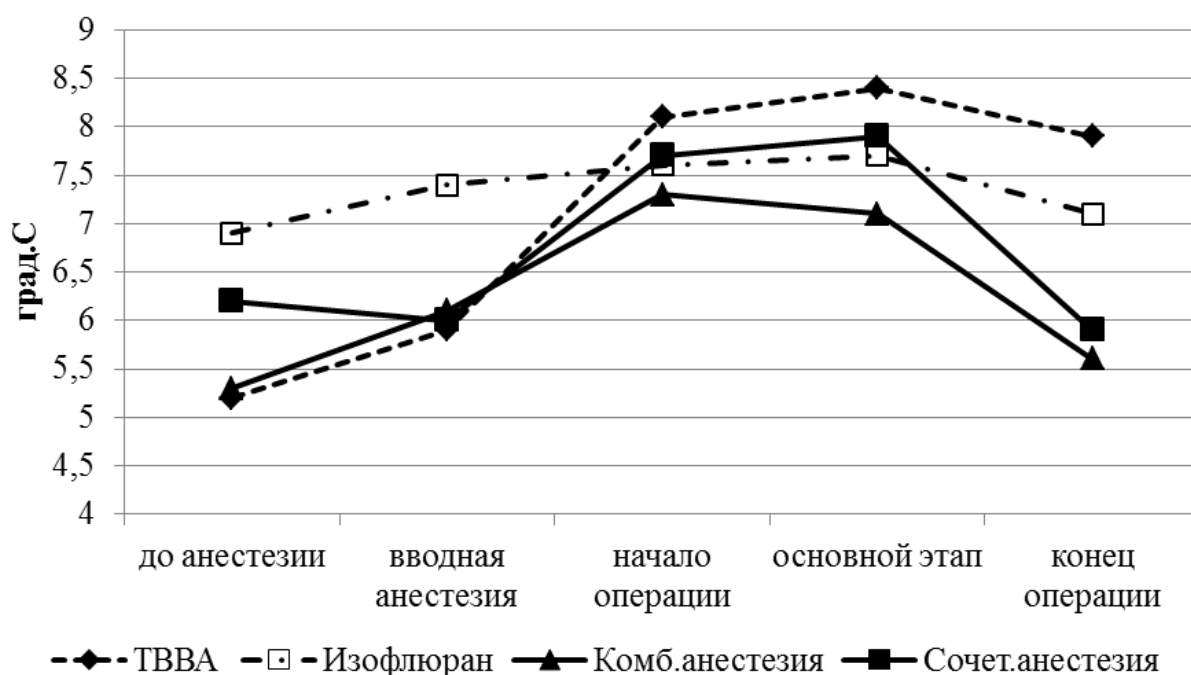


Рисунок 14 – Сравнительный уровень градиента центральной и периферической температуры тела в ходе операции

Еще одним критерием адекватности анестезии является величина почасового диуреза.

Данные, характеризующие почасовой диурез у обследованных пациентов группы ТВВА приведены в таблице 33.

Величина почасового диуреза у обследованных больных данной группы снижалась в процессе проведения операции, причем степень этого процесса в относительных величинах составила 22,2% по сравнению с исходными на 3-м часу операции.

Таблица 33

Показатели почасового диуреза у больных при ТВВА

Показатель	1 час операции	2 час операции	3 час операции, n=58
Почасовой диурез, мл	62±2	47±3	45±2**
Относительный почасовой диурез, мл/кг массы тела	0,88± 0,04	0,67± 0,03	0,64± 0,02**
Примечание - ** - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, p<0,01			

В таблице 34 представлены данные, характеризующие почасовой диурез в группе обследованных больных в ходе ингаляционной анестезии.

Таблица 34

Показатели почасового диуреза у больных при использовании изофлюрана

Показатель	1 час операции	2 час операции	3 час операции, n=107
Почасовой диурез, мл	65±3	59±4	57±5
Относительный почасовой диурез, мл/кг массы тела	1,03±0,04	1,01±0,03	0,98±0,03

Из представленных в таблице данных видно, что средняя величина почасового диуреза как в абсолютных значениях, так и при пересчете на

массу тела обследованных больных при применении изофлюрана была вполне адекватной даже при проведении длительных оперативных вмешательств, продолжительностью более 2 часов. Не было отмечено значимого снижения диуреза в ходе операции.

В таблице 35 показаны данные о значениях абсолютного и относительного почасового диуреза у больных, оперированных в условиях комбинированной анестезии.

Не отмечалось снижения показателей почасового диуреза, в том числе относительного, при проведении анестезии комбинацией пропофол+изофлюран.

Таблица 35

Показатели почасового диуреза у больных при использовании комбинации пропофол+изофлюран

Показатель	1 час операции	2 час операции	3 час операции, n=85
Почасовой диурез, мл	62±2	55±4	59±4
Относительный почасовой диурез, мл/кг массы тела	1,00±0,02	0,97±0,03	0,99±0,03

В таблице 36 представлены показатели почасового диуреза у больных, оперированных в условиях сочетанной анестезии.

Таблица 36

Показатели почасового диуреза у больных при использовании сочетанной анестезии изофлюран+парацетамол+эпидуральная блокада

Показатель	1 час операции	2 час операции	3 час операции, n=79
Почасовой диурез, мл	69±4	58±3	54±3*
Относительный почасовой диурез, мл/кг массы тела	0,92±0,04	0,82±0,03	0,81±0,03*
Примечание - * - различия с 1 часом операции статистически значимы, $p<0,05$			

Как видно из представленной таблицы, во все сроки оперативного вмешательства почасовой диурез оставался достаточным для обеспечения нормальной экскреции, несмотря на наличие умеренно выраженной динамики к снижению.

На рисунке 15 представлены сравнительные данные о величине относительного диуреза в зависимости от анестезии и продолжительности операции.

Начиная с первого часа, относительный диурез был существенно ниже при применении ТВВА, чем у больных остальных 3-х групп. Однако, во всех группах на всех этапах исследования относительный диурез превышал 0,5 мл/кг, что свидетельствует об адекватности проводимой анестезии.

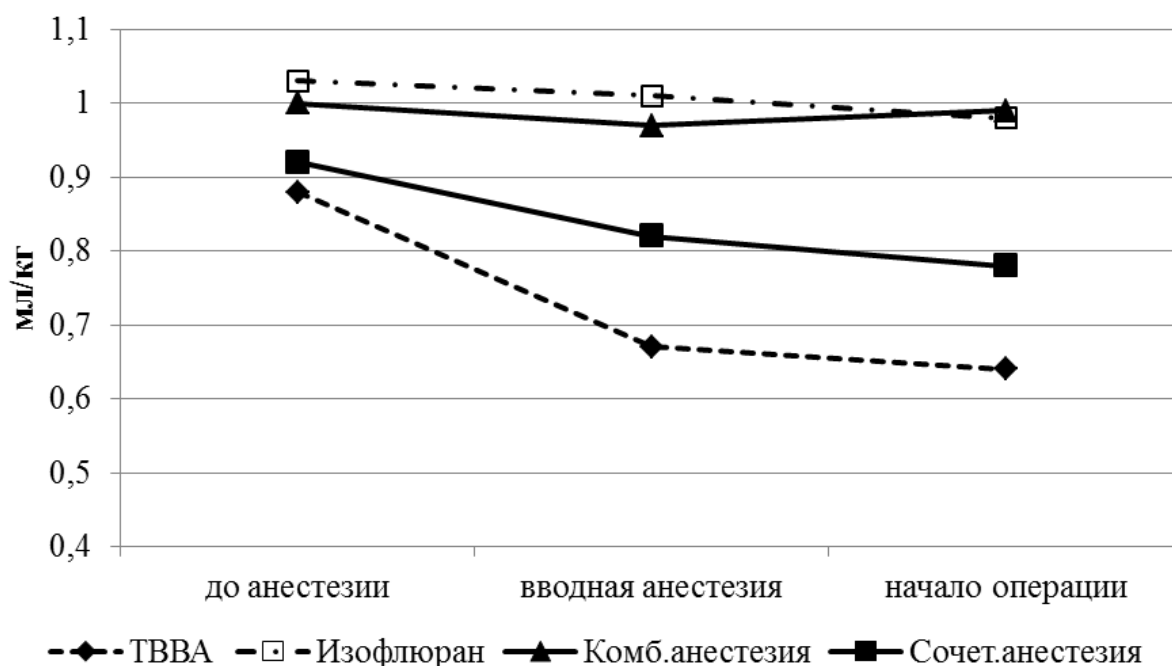


Рисунок 15 - Сравнительный уровень относительного диуреза в зависимости от продолжительности оперативного вмешательства и варианта анестезии

Таким образом, проведенные нами исследования показали, что при всех вариантах проведения анестезии при условии правильного выполнения технологии ее проведения достигается ее адекватность. Однако наиболее стабильные параметры, характеризующие глубину анестезии и ее наилучшая управляемость достигается при комбинированной анестезии и сочетанном варианте с использованием эпидуральной блокады. В наименьшей степени этим требованиям отвечает тотальная внутривенная анестезия.

Одной из задач настоящего исследования явилась разработка анестезиологической технологии, позволяющей обеспечить адекватную защиту организма от хирургического стресса и отличающейся максимальной безопасностью для онкологического больного. Эти пациенты, как правило, пожилого и старческого возраста, страдающие множеством сопутствующих заболеваний, сопровождающихся выраженными функциональными и метаболическими расстройствами. В этой связи одним из основных требований к избранному методу анестезии является его минимальное влияние на функциональные параметры организма.

Для решения поставленной задачи были проведены специальные исследования в 4-х группах больных: пациенты, оперированные в условиях ТВВА, ингаляционной анестезии изофлюраном, комбинированной и сочетанной анестезии. С целью оценки адекватности проводимой анестезии, уровня активности симпатической нервной системы и выраженности вегетативных реакций организма в ответ на операционную травму нами на этапах хирургического лечения контролировался BIS-индекс, ряд показателей центральной гемодинамики, КОС и газового состава крови, концентрацию глюкозы и кортизола, индекс напряжения интервалограммы, центральная и периферическая температуры, а также их градиент, величина почасового диуреза.

Данные BIS-мониторинга показали, что при всех вариантах анестезии при условии правильного выполнения технологии ее проведения обеспечивается адекватность. Однако, наиболее оптимальные параметры, характеризующие глубину анестезии и ее наилучшая управляемость достигается при комбинированном варианте и сочетанном применении ингаляционной анестезии и эпидуральной блокады. В наименьшей степени этим требованиям отвечает тотальная внутривенная анестезия.

Наиболее существенные гемодинамические сдвиги происходили при использовании ТВВА по сравнению с ингаляционной, комбинированной и сочетанной анестезиями. Они проявлялись на основных этапах операции снижением артериального давления и фракции сердечного выброса, что у онкологических больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией может сопровождаться опасными осложнениями.

Анализ параметров КОС, газового состава крови, концентрации глюкозы и кортизола на этапах хирургического лечения показал, что ТВВА при подобного рода операциях обеспечивает наихудшую антистрессовую защиту организма больного. Наиболее предпочтительным вариантом выступает комбинированная анестезия, включающая эпидуральную блокаду.

Динамика индекса напряжения вариационной интервалограммы была сходной во всех выделенных группах. Значимых различий у обследованных больных выявлено не было. Это свидетельствует о том, что примененные методы анестезии надежно блокировали активность симпатической нервной системы на наиболее травматичных этапах операции.

Установлено, что на всех этапах исследования температурный градиент был наиболее низким при проведении сочетанной анестезии, несмотря на вазоплегический эффект эпидуральной блокады, обуславливающий увеличение теплоотдачи. Это свидетельствовало о высоком уровне защиты организма от хирургического стресса. У больных группы ТВВА отмечалось наиболее резкое повышение градиента температур на всех этапах операции, что можно расценивать как проявление недостаточной эффективности нейро-вегетативного торможения. Начиная с первого часа операции относительный диурез был существенно ниже при применении ТВВА, чем у больных остальных групп. Но во всех группах на всех этапах исследования относительный диурез превышал 0,5 мл/кг, что свидетельствует об адекватности проводимой анестезии.

Глава 5

Влияние различных вариантов анестезии на показатели иммунной системы и сосудистого эндотелия в процессе оперативного вмешательства

5.1 Динамика иммунологических показателей

Одним из важнейших факторов безрецидивной выживаемости больных злокачественными новообразованиями является состояние их иммунной системы, в том числе в раннем послеоперационном периоде.

Угнетающее влияние в первую очередь на клеточное звено иммунной системы оказывает операционный стресс. Не в последнюю очередь это воздействие связано с активацией ноцицептивной системы на различных уровнях.

Кроме того, нельзя не учитывать возможность токсического влияния применяемых для анестезии препаратов на функциональное состояние иммуноцитов – как их эффекторного, так и регуляторного (хелперы) звеньев.

Исходя из вышесказанного, становится очевидным, что при выборе метода анестезии у онкологических больных необходимо учитывать и влияние используемых технологий на иммунную систему. В этой связи, мы провели исследование показателей иммунной системы, главным образом, цитокиновой регуляции и ее клеточного звена в периоперационном периоде, распределив больных в 4 группы в зависимости от примененного анестезиологического пособия.

Анализ содержания цитокинов был проведен как в интра-, так и в послеоперационном периодах, вплоть до 7 суток. Остальные показатели исследовались только на 3 сутки после операции, поскольку их реакция на хирургическое вмешательство является более медленной и в полной мере проявляется только после его завершения.

Особенности динамики содержания исследованных цитокинов в крови у больных группы ТВВА показаны в таблице 37.

Таблица 37

Динамика содержания цитокинов у больных при проведении ТВВА

Показатель	Контроль	До вводной анестезии	Основной этап операции	Конец операции	На 3 сутки	На 7 сутки
ФНО α , пг/мл	4,4 $\pm$ 0,3	43,7 $\pm$ 5,0	47,5 $\pm$ 6,4	59,7 $\pm$ 7,4	66,3 $\pm$ 7,2*	56,2 $\pm$ 6,0
ИЛ-2, пг/мл	11,3 $\pm$ 0,5	14,4 $\pm$ 1,8	13,3 $\pm$ 1,6	12,8 $\pm$ 1,3	9,7 $\pm$ 1,3*	10,6 $\pm$ 1,2
ИЛ-6, пг/мл	8,5 $\pm$ 0,4	17,7 $\pm$ 2,0	26,7 $\pm$ 2,4*	31,3 $\pm$ 2,8*	35,2 $\pm$ 3,8*	25,9 $\pm$ 2,7*
ИЛ-10, пг/мл	2,3 $\pm$ 0,2	9,2 $\pm$ 0,9	8,9 $\pm$ 1,1	9,7 $\pm$ 1,4	8,0 $\pm$ 0,9	7,9 $\pm$ 1,2
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, $p < 0,05$						

Содержание ФНО α до начала оперативного вмешательства в десятикратном размере превышало показателями контрольной группы. Во время оперативного вмешательства и вплоть до третьих суток после операции прослеживалась тенденция к росту показателя. К этому сроку послеоперационного периода обнаружили статистически значимые различия с исходным уровнем в среднем на 51,7% ($p < 0,05$). На 7-е сутки после операции анализируемый показатель достоверно снизился.

Содержание ИЛ-2 в начале исследования было несколько выше показателя контрольной группы. Во время оперативного вмешательства и по его завершению обнаружена тенденция к снижению содержания цитокина,

причем самый низкий уровень показателя был определен на 3-и сутки, когда он имел значимые различия с исходным уровнем ($p < 0,05$). На 7-е сутки он уже значимо не отличался от исходного параметра.

Концентрация ИЛ-6 в крови на начальном этапе также превышала контрольный показатель ($p < 0,01$). С момента начала оперативного вмешательства содержание данного цитокина неуклонно повышалось. Как и у предшествующих показателей, максимальные различия были выявлены на третьи сутки после операции, когда превышение над исходным уровнем составило 38,9% ($p < 0,01$). На 7-е сутки отмечалась отчетливая тенденция к его снижению.

Содержание ИЛ-10 до индукции анестезии превышало контрольный уровень в 4 раза, однако далее не имело существенной динамики.

Следовательно, при исследовании содержания цитокинов у больных, оперированных в условия ТВВА, констатируется исходное существенное увеличение их концентрации по сравнению с контрольной группой. На 3-и сутки после операции их содержание еще больше возросло, тенденция к обратному развитию этого процесса проявилась на 7-е сутки послеоперационного периода.

В таблице 38 представлена динамика содержания цитокинов в крови при применении ингаляционной анестезии.

Содержание ФНО α – одного из наиболее активных провоспалительных цитокинов исходно было существенно повышено по сравнению с контролем. В процессе оперативного вмешательства оно приобретало лишь статистически недостоверную тенденцию к повышению на 3-и сутки, но ни на одном из этапов исследования не имело существенных различий с исходным параметром.

Таблица 38

Динамика содержания цитокинов у больных при ингаляционном наркозе

Показатель	Контроль	До вводной анестезии	Основной этап операции	Конец операции	На 3 сутки	На 7 сутки
ФНО α , пг/мл	4,4 $\pm$ 0,3	45,1 $\pm$ 6,2	46,8 $\pm$ 7,7	56,3 $\pm$ 8,3	58,7 $\pm$ 6,9	51,5 $\pm$ 5,8
ИЛ-2, пг/мл	11,3 $\pm$ 0,5	14,8 $\pm$ 2,0	13,6 $\pm$ 1,7	14,0 $\pm$ 1,5	10,5 $\pm$ 1,6	13,7 $\pm$ 1,4
ИЛ-6, пг/мл	8,5 $\pm$ 0,4	17,2 $\pm$ 2,3	19,8 $\pm$ 1,9	20,2 $\pm$ 2,5	31,7 $\pm$ 3,6*	25,4 $\pm$ 3,8
ИЛ-10, пг/мл	2,3 $\pm$ 0,2	8,5 $\pm$ 1,1	8,8 $\pm$ 1,3	9,2 $\pm$ 1,3	7,4 $\pm$ 1,0	7,7 $\pm$ 1,1
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, $p < 0,05$						

В ходе оперативного вмешательства не было зарегистрировано практически никаких изменений содержания ИЛ-2. Это же обстоятельство касается и уровня ИЛ-10. Лишь концентрация ИЛ-6 на 3-и сутки после операции почти в два раза превысила исходный показатель. Следовательно, ингаляционный наркоз не оказывает выраженного влияния на содержание цитокинов у онкологических больных в периоперационном периоде.

Данные, характеризующие исследованные иммунологические показатели в ходе проведения комбинированной анестезии и послеоперационном периоде, представлены в таблице 39.

Таблица 39

Динамика содержания цитокинов у больных при использовании комбинации пропофола с ингаляционными анестетиками

Показатель	Конт-роль	До вводной анестезии	Основной этап операции	Конец операции	На 3 сутки	На 7 сутки
ФНО α , пг/мл	4,4 $\pm$ 0,3	39,2 $\pm$ 5,1	41,7 $\pm$ 5,5	49,5 $\pm$ 5,9	53,0 $\pm$ 6,2	48,4 $\pm$ 4,7
ИЛ-2, пг/мл	11,3 $\pm$ 0,5	13,9 $\pm$ 1,6	13,2 $\pm$ 1,5	12,8 $\pm$ 1,5	11,0 $\pm$ 1,2	11,7 $\pm$ 1,4
ИЛ-6, пг/мл	8,5 $\pm$ 0,4	16,4 $\pm$ 2,1	17,9 $\pm$ 1,8	21,2 $\pm$ 1,9	28,5 $\pm$ 2,5*	26,7 $\pm$ 2,2*
ИЛ-10, пг/мл	2,3 $\pm$ 0,2	7,4 $\pm$ 0,8	7,7 $\pm$ 0,5	8,5 $\pm$ 0,9	7,1 $\pm$ 0,9	8,4 $\pm$ 0,7
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, $p < 0,05$						

Как и у больных предыдущей группы, уровень ФНО α в процессе операции приобретал тенденцию к росту, наиболее выраженную на 3-и сутки, однако значимых различий с исходным значением показателя зарегистрировано не было. Не было существенной динамики содержания в крови интерлейкина-2.

Было зарегистрировано достоверное увеличение содержания в крови интерлейкина-6 на 3-и и 7-е сутки после операции, хотя на последнем этапе показатель уже начал снижаться.

Не имела статистически значимых отличий в течении исследования и средняя величина содержания противовоспалительного цитокина ИЛ-10. Следовательно, комбинированная анестезия не сопровождается заметными

колебаниями уровня цитокинов в процессе оперативного лечения онкологических больных.

В таблице 40 приведены данные, характеризующие динамику иммунологических показателей в ходе операции, выполненной в условиях сочетанной анестезии.

Таблица 40

Динамика иммунологических показателей (содержание цитокинов) у больных при использовании сочетания изофлюран+ парацетамол+ эпидуральная блокада

Показатель	Контроль	До вводной анестезии	Основной этап операции	Конец операции	На 3 сутки	На 7 сутки
ФНО α , пг/мл	4,4 $\pm$ 0,3	43,7 $\pm$ 5,0	45,3 $\pm$ 4,7	51,2 $\pm$ 5,9	54,0 $\pm$ 6,2	47,3 $\pm$ 4,4
ИЛ-2, пг/мл	11,3 $\pm$ 0,5	12,3 $\pm$ 1,5	12,8 $\pm$ 1,4	13,7 $\pm$ 1,2	12,1 $\pm$ 0,8	12,8 $\pm$ 1,3
ИЛ-6, пг/мл	8,5 $\pm$ 0,4	15,9 $\pm$ 1,8	16,6 $\pm$ 1,7	18,2 $\pm$ 1,9	20,5 $\pm$ 2,2	22,1 $\pm$ 2,4*
ИЛ-10, пг/мл	2,3 $\pm$ 0,2	7,0 $\pm$ 0,8	7,3 $\pm$ 0,8	7,7 $\pm$ 0,8	7,9 $\pm$ 0,5	10,2 $\pm$ 0,7*
Примечание - * - различия с показателем до вводной анестезии статистически значимы, $p < 0,05$						

Уровень содержания ФНО α в процессе операционного вмешательства статистически достоверно не изменялся. Эта же тенденция характерна и для ИЛ-2

Уровень ИЛ-6 повышался относительно исходного показателя во все сроки наблюдения, но статистически значимое различие с ним ($p < 0,05$) зарегистрировано только на 7 сутки.

Уровень ИЛ-10 также имел тенденцию к росту. Однако существенные и значимые различия по содержанию данного противовоспалительного цитокина были получены через 7 суток после операции. Это явно не имело существенного отношения к характеру анестезиологического пособия, а отражало динамику репаративных процессов в послеоперационном периоде.

Таким образом, у всех обследованных нами больных до операции имелось существенное повышение уровня содержания провоспалительных цитокинов и противовоспалительного цитокина ИЛ-10, что вероятно свойственно онкологическим больным. Тотальная внутривенная анестезия сопровождалась дальнейшим увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, особенно заметным на 3-и сутки после операции, к 7-м суткам их уровень начинал снижаться. На содержание ИЛ-10 данная методика никакого влияния не оказала. Проведение ингаляционной и сочетанной анестезии не сопровождалось значительными колебаниями уровня цитокинов. Отмечалось лишь незначительное увеличение показателя ИЛ-6 на 3-и сутки после операции, которое купировалось через неделю. Сочетанная анестезия так же существенного влияния на уровень цитокинов не оказала. Отмечены лишь незначительные колебания показателей ИЛ-6 и ИЛ-10 на 7-е сутки после операции, что естественно не было связано с проведенной анестезией [70].

Результаты, полученные при анализе показателей клеточного иммунитета, представлены в таблице 41.

Таблица 41

Особенности показателей клеточного звена иммунной системы в послеоперационном периоде (3 суток) в зависимости от способа интраоперационной анестезии

Показатель	Контрольн ая группа, n=40	ТВВА (пропофол), n=75	Р	Ингаляционна я анестезия, n=141	Р	Комбинирован ная анестезия n=116	Р	Сочетанная анестезия N=106	Р
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Лимф. общ., *10 ⁹ /л	2,10±0,09	1,41±0,07	<0,01	1,67±0,08	<0,05	1,70±0,08	<0,05	1,84±0,07	<0,05
CD3+, *10 ⁹ /л	1,45±0,06	1,06±0,05	<0,01	1,12±0,05	<0,05	1,11±0,05	<0,05	1,25±0,04	<0,05
CD3+, %	69,0±2,4	75,2±3,1	>0,05	67,1±2,7	>0,05	65,3±2,5	>0,05	67,9±2,0	>0,05
CD4+, *10 ⁹ /л	0,89±0,05	0,64±0,04	<0,05	0,66±0,04	<0,05	0,70±0,04	<0,05	0,77±0,04	>0,05
CD4+, %	42,4±1,9	45,4±2,4	>0,05	39,5±2,0	>0,05	41,2±2,0	>0,05	41,8±1,6	>0,05
CD8+, *10 ⁹ /л	0,39±0,02	0,27±0,02	<0,05	0,32±0,02	<0,05	0,29±0,02	<0,05	0,31±0,01	<0,05
CD8+, %	18,6±1,1	19,1±1,4	>0,05	19,2±1,3	>0,05	17,1±1,1	>0,05	16,8±0,9	>0,05
CD19+, *10 ⁹ /л	0,24±0,02	0,15±0,02	<0,05	0,21±0,02	>0,05	0,17±0,02	<0,05	0,21±0,02	>0,05
CD19+, %	11,4±0,6	10,6±0,7	>0,05	12,6±0,8	>0,05	10,0±0,6	>0,05	11,4±0,5	>0,05
CD3+CD56+CD16+, *10 ⁹ /л	0,17±0,02	0,08±0,01	<0,05	0,12±0,01	<0,05	0,12±0,01	<0,05	0,13±0,01	>0,05

Продолжение таблицы 41

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CD3+CD56+CD16+, %	8,1±0,6	5,7±0,5	<0,05	7,2±0,8	>0,05	7,1±0,7	>0,05	7,1±0,6	>0,05
CD3-CD56+CD16+, *10 ⁹ /л	0,12±0,01	0,09±0,01	<0,05	0,09±0,01	<0,05	0,10±0,01	>0,05	0,12±0,01	>0,05
CD3-CD56+CD16+, *10 ⁹ /л	5,7±0,4	6,4±0,7	>0,05	5,4±0,6	>0,05	5,9±0,7	>0,05	5,4±0,5	>0,05
CD3+CD25+, *10 ⁹ /л	0,14±0,01	0,10±0,01	<0,05	0,11±0,01	<0,05	0,13±0,01	>0,05	0,12±0,01	>0,05
CD3+CD25+, %	6,7±0,4	7,1±0,6	>0,05	6,6±0,5	>0,05	7,6±0,7	>0,05	6,5±0,4	>0,05
CD3+HLA-DR+, *10 ⁹ /л	0,21±0,02	0,15±0,02	<0,05	0,14±0,01	<0,05	0,15±0,02	<0,05	0,18±0,02	>0,05
CD3+HLA-DR+, %	10,0±0,8	10,6±0,9	>0,05	8,4±0,8	>0,05	8,8±0,5	>0,05	9,8±0,7	>0,05
CD3+CD69+, *10 ⁹ /л	0,15±0,02	0,14±0,01	>0,05	0,17±0,02	>0,05	0,17±0,02	>0,05	0,14±0,01	>0,05
CD3+CD69+, %	7,1±0,6	9,9±1,0	<0,05	10,2±1,1	<0,05	10,0±1,3	>0,05	7,6±0,8	>0,05
CD95+, *10 ⁹ /л	0,19±0,02	0,26±0,03	>0,05	0,23±0,02	>0,05	0,21±0,01	>0,05	0,22±0,02	>0,05
CD95+, %	9,0±0,7	18,4±1,5	<0,01	13,8±1,6	<0,05	12,4±1,1	<0,05	12,0±0,9	<0,05
ИТМЛ, %	27,5±1,0	52,8±2,3	<0,01	43,6±1,8	<0,01	44,0±1,7	<0,01	39,5±1,2	<0,01
Примечание – Р – показатель статистической разницы средних значений с контрольной группой.									

Как видно из представленной таблицы, показатели клеточного иммунитета в процессе оперативного лечения существенно зависели от использованного метода анестезии.

Это проявлялось даже в отношении показателя общего содержания лимфоцитов в крови. Этот параметр в послеоперационном периоде оказался сниженным. Причем, у больных, оперированных под ТВВА, различие с контрольным уровнем составило 32,9% ($p<0,01$), при ингаляционной анестезии и комбинированной методике показатель уменьшился примерно одинаково соответственно на 20,5% ($p<0,05$); и 19,0% ($p<0,05$). При сочетанной анестезии степень снижения по сравнению с контролем оказалась наименьшей – 12,4% ($p<0,05$). При этом различия с группой ТВВА у всех остальных групп достигали степени статистической значимости ($p<0,05$).

Параллельно показателю числа лимфоцитов в группах анализируемых больных снижалось абсолютное число CD3⁺ лимфоцитов. Степень снижения абсолютного показателя по сравнению с контролем у пациентов 1-й, 2-й, 3-й и 4-й групп соответственно составила в среднем 26,9%, 22,8%, 23,4% и 13,8% ($p<0,01$; $p<0,05$; $p<0,05$; $p<0,05$). Относительные показатели ни в одной из групп статистически значимых различий с контролем не имели.

Уменьшение числа Т-лимфоцитов у больных со злокачественными новообразованиями органов ЖКТ, включенных в наше исследование, происходило как за счет CD4⁺ клеток, так и за счет CD8⁺ клеток.

Наиболее выраженное снижение абсолютного числа как CD4⁺, так и CD8⁺ клеток было зарегистрировано в группе ТВВА (на 28,1% и 30,8% относительного контрольного показателя ($p<0,05$ в обоих случаях). Несколько менее выраженные различия с контролем в отношении абсолютного содержания Т-хелперов и клеток CD8⁺ отмечались при других методах анестезии. При этом относительные показатели этих параметров иммунитета не отличались от контрольной величины.

Значительное снижение абсолютного числа В-лимфоцитов обнаружено только в группах ТВВА и ингаляционной анестезии (соответственно на

37,5% и 29,2%) по сравнению с контролем. Причем эти изменения в целом были закономерны для показателей клеточного звена в группе ТВВА, но в определенной степени отличались от общей характеристики системы иммунитета при применении ингаляционной анестезии. Отсутствие известных механизмов прямого угнетения В-клеточного звена иммунитета галогенсодержащими анестетиками заставляет нас предположить в данном случае наличие скорее флюктуации среднего значения, чем какой-либо закономерности.

Отмечалось также значимое снижение содержания CD19+ лимфоцитов в крови (на 37,3%, $p < 0,05$) в группе больных, подвергавшихся ТВВА. При сочетанной анестезии различия с контролем были менее выраженными, хотя и статистически значимыми.

Не было отмечено существенных изменений иммунорегуляторного индекса (соотношения содержания CD4+/CD8+), поскольку наблюдались однонаправленные сдвиги обоих показателей. Следует отметить, что как CD4+ клетки (Т-хелперы, по крайней мере, в грубом приближении общего определения данного кластера дифференцировки), так и CD8+ лимфоциты, часть из которых относят к клеткам противоопухолевого иммунитета, являются важными компонентами, обеспечивающими регуляцию и эффекторную активность иммунной системы.

Кроме того, была осуществлена оценка некоторых показателей, характеризующих собственно противоопухолевые механизмы клеточного иммунитета, а именно содержание в крови лимфоцитов киллерных субпопуляций – натуральных киллеров (CD3-CD56+CD16+) и Т-киллеров (CD3+CD56+CD16+). В сравнении с показателями контрольной группы у большинства обследованных больных средние значения их содержания были существенно снижены. Однако наибольшая степень различий наблюдалась между контролем и группой ТВВА. Более того, между группами ТВВА, комбинированной и сочетанной анестезии различия по числу Т-киллеров также оказались статистически значимыми (на 50,5% и 63,1%, $p < 0,05$).

Существенные различия также имелись по содержанию натуральных киллеров между группой проведения ТВВА и сочетанной анестезии – 30,8% ($p<0,05$).

Индекс торможения миграции лимфоцитов был резко повышен во всех группах, но более всего – при проведении ТВВА (на 92,0%, $p<0,01$), тогда как различия с контролем в группе ингаляционной анестезии составили 58,5%, комбинированной анестезии – 60,0%, а в группе сочетанной анестезии – только 43,6%. Различия между ТВВА и сочетанной анестезией достигали 25,2% ($p<0,01$).

В таблице 42 показаны данные исследования показателей иммунной системы на 7 сутки после операции.

В этот срок различия по содержанию в крови клеток кластеров дифференцировки CD3-CD56+CD16+ и CD3+CD56+CD16+ между группами в зависимости от методики анестезии сохранялись. Было определено значимое превышение числа натуральных киллеров в группах сочетанной и комбинированной анестезии над соответствующим показателем в группе ТВВА. По числу Т-киллеров имелись значимые различия между группами ТВВА и сочетанной анестезии (на 61,8%, $p<0,01$), более того, при сочетанной анестезии среднее значение показателя даже превышало уровень контрольной группы.

Кроме того, было выявлено существенное превышение содержания CD3+HLA-DR+ в группе сочетанной анестезии над остальными. Напротив, величина ИТМЛ при данном способе была самой низкой среди всех выделенных групп и не имела значимых различий с контролем.

Таблица 42

Особенности показателей клеточного звена иммунной системы в послеоперационном периоде (7 суток) в зависимости от способа интраоперационной анестезии

Показатель	Контрольн ая группа, n=40	ТВВА (пропофол), n=75	Р	Ингаляционна я анестезия (изофлюран), n=141	Р	Комбинирован ная анестезия n=116	Р	Сочетанная анестезия n=106	Р
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Лимф. общ., *10 ⁹ /л	2,10±0,09	1,37±0,06	<0,01	1,58±0,05	<0,01	1,66±0,05	<0,05	1,82±0,05	<0,05
CD3+, *10 ⁹ /л	1,45±0,06	0,98±0,04	<0,01	1,09±0,03	<0,01	1,13±0,03	<0,05	1,21±0,03	<0,05
CD3+, %	69,0±2,4	71,5±3,5	>0,05	69,0±4,0	>0,05	68,1±3,5	>0,05	66,5±3,4	>0,05
CD4+, *10 ⁹ /л	0,89±0,05	0,59±0,03	<0,01	0,65±0,04	<0,05	0,67±0,04	<0,05	0,75±0,04	<0,05
CD4+, %	42,4±1,9	43,1±2,0	>0,05	41,1±3,6	>0,05	40,4±3,3	>0,05	41,2±1,3	>0,05
CD8+, *10 ⁹ /л	0,39±0,02	0,21±0,01	<0,01	0,30±0,01	<0,05	0,30±0,01	<0,05	0,34±0,02	>0,05
CD8+, %	18,6±1,1	15,3±1,2	<0,05	19,0±1,0	>0,05	18,1±0,9	>0,05	18,7±1,2	>0,05
CD19+, *10 ⁹ /л	0,24±0,02	0,16±0,01	<0,05	0,20±0,01	>0,05	0,19±0,01	<0,05	0,21±0,01	>0,05
CD19+, %	11,4±0,6	11,7±0,6	>0,05	12,7±0,6	>0,05	11,4±0,5	>0,05	11,5±0,7	>0,05
CD3+CD56+CD16+, *10 ⁹ /л	0,17±0,02	0,08±0,01	<0,05	0,11±0,01	<0,05	0,12±0,01	<0,05	0,15±0,02	>0,05

Продолжение таблицы 42

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
CD3+CD56+CD16+, %	8,1±0,6	5,8±0,8	<0,05	7,0±0,6	>0,05	7,2±0,6	>0,05	8,2±0,3	>0,05
CD3-CD56+CD16+, *10 ⁹ /л	0,12±0,01	0,08±0,01	<0,05	0,10±0,01	>0,05	0,10±0,01	>0,05	0,13±0,01	>0,05
CD3-CD56+CD16+, *10 ⁹ /л	5,7±0,4	5,8±0,5	>0,05	6,3±0,3	>0,05	6,0±0,3	>0,05	7,1±0,4	<0,05
CD3+CD25+, *10 ⁹ /л	0,14±0,01	0,09±0,01	<0,05	0,12±0,01	>0,05	0,15±0,01	>0,05	0,19±0,01	<0,05
CD3+CD25+, %	6,7±0,4	6,6±0,4	>0,05	7,6±0,4	>0,05	9,0±0,5	<0,05	10,4±0,8	<0,05
CD3+HLA-DR+, *10 ⁹ /л	0,21±0,02	0,14±0,01	<0,05	0,13±0,01	<0,05	0,14±0,01	<0,05	0,18±0,01	>0,05
CD3+HLA-DR+, %	10,0±0,8	10,2±0,7	>0,05	8,2±0,5	>0,05	8,4±0,5	>0,05	9,9±0,5	>0,05
CD3+CD69+, *10 ⁹ /л	0,15±0,02	0,11±0,02	>0,05	0,13±0,01	>0,05	0,16±0,01	>0,05	0,16±0,01	>0,05
CD3+CD69+, %	7,1±0,6	8,0±0,9	>0,05	8,2±0,7	>0,05	9,6±0,7	<0,05	8,8±0,5	<0,05
CD95+, *10 ⁹ /л	0,19±0,02	0,25±0,02	<0,05	0,20±0,02	>0,05	0,22±0,02	>0,05	0,24±0,02	>0,05
CD95+, %	9,0±0,7	18,2±1,3	<0,01	12,7±1,4	<0,05	13,3±1,3	<0,05	13,2±1,0	<0,05
ИТМЛ, %	27,5±1,0	49,7±3,0	<0,01	40,5±2,3	<0,05	41,1±2,0	<0,01	38,6±2,5	<0,05
Примечание – Р – показатель значимости разницы с контрольной группой.									

Таким образом, проведенные исследования показали, что исходная недостаточность клеточно-эффекторного звена иммунитета у онкологических больных усугубляется в процессе операции, и степень ее выраженности в определенной степени зависит от выбранного метода анестезии. В наибольшей степени иммуносупрессия присуща тотальной внутривенной анестезии, в наименьшей – сочетанной анестезии с использованием эпидурального блока. Ингаляционная анестезия и комбинированная анестезия занимают промежуточное положение между ними [23, 66, 67, 71, 72, 76].

В таблице 43 представлены результаты исследования некоторых показателей фагоцитарных механизмов. Как видно из представленной таблицы, у онкологических больных отмечалось значимое превышение показателей фагоцитоза в послеоперационном периоде по сравнению со средними значениями, определенными в контрольной группе. В то же время, была обнаружена определенная зависимость степени этих отклонений от примененного анестезиологического пособия. Так, в частности, процент фагоцитирующих клеток у больных, получавших сочетанную и комбинированную анестезии, был ниже, чем в двух остальных группах.

Наиболее значительные различия были выявлены в величине фагоцитарного числа при длительной контаминации субстратом. Так, превышение над показателем контрольной группы при применении ТВВА достигало 266,7% ($p < 0,01$), в группе ингаляционной анестезии эти различия были вдвое меньшими, а при сочетанной анестезии составили только 55,6% ($p < 0,05$).

Несмотря на определенное повышение ФЧ1, значимо увеличивалась средняя величина соотношения ФЧ2/ФЧ1. Различия с контролем в группе ТВВА составили 187,5% ($p < 0,01$) и были меньшими при других видах анестезии: ингаляционной – 79,7%, комбинированной – 56,5%, сочетанной – 24,2% ($p < 0,05$; $p < 0,05$; $p > 0,05$ соответственно).

Таблица 43

Особенности показателей фагоцитарных механизмов в послеоперационном периоде в зависимости от способа интраоперационной анестезии (7 сутки)

Показатель	Контрольн ая группа, n=40	ТВВА (пропофол), n=75	Р	Ингаляционна я анестезия, n=141	Р	Комбинирован ная анестезия, n=116	Р	Сочетанная анестезия, n=106	Р
Фаг, %	25,6±1,7	38,1±3,0	<0,05	37,0±2,8	<0,05	33,6±2,4	<0,05	34,2±2,0	<0,05
ФЧ1	4,4±0,2	5,6±0,3	<0,05	5,7±0,3	<0,05	5,3±0,3	<0,05	5,5±0,2	<0,05
ФЧ2	0,9±0,1	3,3±0,4	<0,01	2,1±0,3	<0,05	1,7±0,2	<0,05	1,4±0,1	<0,05
ФЧ2/ФЧ1, %	20,5±1,7	58,9±5,9	<0,01	36,8±3,5	<0,05	32,1±2,9	<0,05	25,5±1,8	>0,05
НСТ спонт., %	17,5±1,4	47,5±4,6	<0,01	43,4±4,0	<0,01	39,5±3,4	<0,01	27,8±1,9	<0,05
НСТ стим., %	26,2±1,8	53,2±4,4	<0,01	51,6±4,0	<0,01	50,8±3,8	<0,01	43,4±2,6	<0,01
ИС, %	49,7±3,5	12,0±1,0	<0,01	18,9±1,5	<0,01	28,6±2,2	<0,01	56,1±3,4	>0,05
Примечание - Р – показатель статистической разницы средних значений с контрольной группой									

Активация клеток фагоцитарно-макрофагального ряда проявлялась также повышением величины спонтанного НСТ-теста. Известно, что при воспалении, связанном с инфекционным процессом, наблюдается рост, в первую очередь, показателя стимулированного НСТ-теста. У обследованных нами больных преобладало увеличение спонтанного НСТ-теста, что отражалось статистически значимым снижением индекса стимуляции, достигавшем 75,9% в группе ТВВА, 62,0% - ингаляционной анестезии, 42,4% - комбинированной ($p < 0,01$ во всех случаях), и только в группе сочетанной анестезии не было значимых различий с контролем по данному показателю.

Таким образом, анализ изменений параметров фагоцитарного звена иммунной системы свидетельствует о его активации в послеоперационном периоде. Были обнаружены существенные различия между группами обследованных больных, получавших разные варианты анестезиологического пособия. Доказаны преимущества сочетанной анестезии, предусматривающей использование эпидуральной блокады [68].

У всех обследованных нами больных до операции имелось существенное повышение уровня содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что, вероятно, характерно для онкологических больных. Оперативное вмешательство под ТВВА сопровождалось дальнейшим увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, особенно заметным на 3-и сутки после операции, к 7-м суткам их уровень начинал снижаться. На содержание противовоспалительных цитокинов данная методика никакого влияния не оказала. Проведение ингаляционной и сочетанной анестезии не сопровождалось значительными колебаниями уровня цитокинов. Отмечалось лишь незначительное увеличение показателя ИЛ-6 на 3-и сутки после операции, которое купировалось через неделю. Комбинированная анестезия так же существенного влияния на уровень цитокинов не оказала. Отмечены лишь незначительные колебания показателей ИЛ-6 и ИЛ-10 на 7-е сутки после операции, что естественно не было связано с проведенной анестезией.

Кроме того было диагностировано, что исходная недостаточность клеточно-эффекторного звена иммунитета у онкологических больных усугублялась в процессе операции и степень ее выраженности в определенной степени зависела от выбранного метода анестезии. В наибольшей степени иммуносупрессия была присуща тотальной внутривенной анестезии, в наименьшей-сочетанной анестезии с использованием эпидурального блока. Ингаляционная анестезия изофлюраном и комбинированная анестезия занимают промежуточное положение между ними.

Анализ изменений параметров фагоцитарного звена иммунной системы свидетельствует о его активации в послеоперационном периоде. Были обнаружены достаточно четкие различия между группами обследованных больных, получавших разные варианты анестезиологического пособия. Доказаны преимущества сочетанной анестезии, предусматривающей использования эпидуральной блокады.

В задачи нашего исследования вовсе не входило подробная иммунологическая характеристика пациентов с оценкой значимости того или иного параметра для формирования противоопухолевого иммунитета. Тем не менее, следует отметить, что как CD4⁺ клетки (Т-хелперы, относящиеся к общей структуре кластера дифференцировки), так и CD8⁺ лимфоциты, часть из которых относят к клеткам противоопухолевого иммунитета, являются важными компонентами, обеспечивающими регуляцию и эффекторную активность иммунной системы у онкологических больных. Не следует думать, что резервная мощность иммунной системы настолько высока, как считают многие авторы, основываясь на закономерностях развития инфекционного процесса, что в случае злокачественного новообразования, она может обеспечить позитивный лечебный результат при существенном снижении численности и функциональной активности клеточных элементов или других механизмов. Простое соотношение числа клеток опухоли и иммуноцитов организма свидетельствует о невозможности подавления новообразования иммунной системой без элиминации практически всей массы опухолевой

ткани, что достигается в результате хирургического лечения, эффективной лучевой и химиотерапии.

5.2 Динамика показателей, характеризующих функциональное состояние сосудистого эндотелия

Динамика исследованных показателей сосудистого эндотелия в периоперационном периоде представлена в таблицах 44-46.

Число циркулирующих эндотелиоцитов в крови было повышено во всех группах больных еще до начала оперативного вмешательства. Установлены многократные различия с контрольным показателем при отсутствии существенной разницы между сравниваемыми группами пациентов.

На момент завершения операции обнаружено дальнейшее повышения содержания изучаемых клеток, причем в процентном соотношении оно было наиболее выраженным при применении ТВВА, а наименее – при сочетанной анестезии. В дальнейшем наблюдалось снижение показателя во всех подгруппах. Наименьший уровень его был определен на 7-е сутки после операции. Однако на всем протяжении периода наблюдения значимых различий между группами, выделенными в зависимости от анестезиологического пособия, выявлено не было.

Степень ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией была резко снижена относительно показателя контрольной группы во всех подгруппах пациентов со злокачественными новообразованиями. Между самими подгруппами в исходном состоянии и на протяжении последующего наблюдения существенных различий не было. При этом следует отметить, что у больных, относящихся к группе сочетанной анестезии, была зарегистрирована существенная тенденция к росту показателя на 7-е сутки в сравнении с исходным уровнем, а также наименьшее относительное уменьшение в периоперационном периоде по сравнению с другими группами.

Таблица 44

Содержание циркулирующих эндотелиоцитов в крови (на 1000 тромбоцитов)

Срок обследования	Контрольн ая группа, n=40	ТВВА, n=75	Р	Ингаляционна я анестезия, n=141	Р	Комбинирован ная анестезия, n=116	Р	Сочетанная анестезия, n=106	Р
До вводной анестезии	1,3±0,2	7,7±2,4	<0,001	8,2±3,0	<0,001	8,1±2,3	<0,001	8,2±2,5	<0,001
По завершению операции		9,6±2,7	<0,001	9,1±2,9	<0,001	8,5±2,7	<0,001	8,4±2,8	<0,001
На 3 сутки		9,1±2,2	<0,001	8,8±2,7	<0,001	7,9±2,4	<0,001	7,6±2,2	<0,001
На 7 сутки		8,5±2,5	<0,001	8,0±2,6	<0,001	7,0±2,0	<0,001	6,2±1,7	<0,001
Примечание – Р – значимость различий показателей с контрольной группой									

Таблица 45

Показатель ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией (%)

Срок обследования	Контрольн ая группа, n=40	ТВВА, n=75	Р	Ингаляционна я анестезия, n=141	Р	Комбинирован ная анестезия, n=116	Р	Сочетанная анестезия, n=106	Р
До вводной анестезии	24±5	15±2	<0,001	14±3	<0,001	14±3	<0,001	13±2	<0,001
По завершению операции		11±3	<0,001	11±2	<0,001	12±3	<0,001	12±2	<0,001
На 3 сутки		12±2	<0,001	13±3	<0,001	13±2	<0,001	14±3	<0,001
На 7 сутки		15±2	<0,001	15±4	<0,001	16±3	<0,001	18±3	<0,001
Примечание – Р – значимость различий показателей с контрольной группой									

Таблица 46

Содержание метаболитов NO в крови (мкМ/л)

Срок обследования	Контрольн ая группа, n=40	ТВВА, n=75	Р	Ингаляционна я анестезия, n=141	Р	Комбинирован ная анестезия, n=116	Р	Сочетанная анестезия, n=106	Р
До вводной анестезии	34,6±10,7	72,5±13,6	<0,01	77,1±10,5	<0,01	75,7±11,0	<0,01	72,1±12,9	<0,01
По завершению операции		94,1±18,7	<0,01	95,0±15,8	<0,01	92,3±20,4	<0,01	89,7±14,3	<0,01
На 3 сутки		88,8±14,5	<0,01	90,2±14,2	<0,01	87,1±15,1	<0,01	82,5±13,5	<0,01
На 7 сутки		80,4±12,0	<0,01	83,5±12,3	<0,01	81,4±12,6	<0,01	72,9±10,7	<0,01
Примечание – Р – значимость различий показателей с контрольной группой									

Однако отсутствие значимых различий не позволяет нам сделать однозначный вывод о позитивном влиянии данного варианта анестезии на реактивность сосудов.

У всех пациентов отмечалось резкое превышение содержания метаболитов NO в крови. Этот феномен может быть связан с особенностями реакции эндотелия на оксидативный стресс, возникающий в тканях опухоли, испытывающих кислородное голодание из-за недостаточного развития сосудов. По завершению оперативного вмешательства во всех подгруппах прослеживалась тенденция к дальнейшему росту показателя, именно в этот срок достигающего максимального значения. Далее было выявлено снижение уровня метаболитов NO. У пациентов первых трех групп и на 7-е сутки после операции показатель превышал исходный уровень. Только при применении сочетанной анестезии уровень показателя на 7-е сутки достиг исходного значения.

Таким образом, при анализе динамики показателей сосудистого эндотелия в периоперационном периоде нами не было выявлено их существенной зависимости от использованной анестезии. Небольшая тенденция нормализации всех показателей была зарегистрирована при применении сочетанной анестезии. По нашему мнению наиболее значительное влияние на исследованные параметры функционального состояния эндотелия оказывало наличие злокачественного новообразования. Это отражалось в их выраженных отклонениях от контрольных показателей до оперативного вмешательства. Другим важным фактором, воздействующим на исследованные параметры, являлась сама операционная травма. Совокупность указанных причин нивелировала потенциальное влияние анестезиологического пособия на функциональное состояние эндотелия.

Глава 6

Некоторые аспекты послеоперационного ведения пациентов с онкологическими заболеваниями органов брюшной полости

Ведение онкологических больных в послеоперационном периоде является одним из важных компонентов обеспечения положительных результатов лечения.

К числу методов анестезиологического обеспечения в послеоперационном периоде относится в первую очередь обезболивание. Известно, что применение традиционных методов купирования тяжелого болевого синдрома (наркотические анальгетики) крайне нежелательно у пациентов данного контингента. Общее состояние значительной части онкологических больных, отягощенное сопутствующими заболеваниями, предрасполагает к проявлению побочных эффектов опиатов [131]. Кроме того, известно негативное влияние препаратов данной группы на некоторые механизмы иммунной системы [194].

Поэтому использование эффективного альтернативного метода анальгезии является важным компонентом ведения послеоперационного периода.

Обеспечение организма онкологического больного с локализацией опухоли в желудочно-кишечном тракте адекватным питанием является также очень существенной задачей ведения в послеоперационном периоде. В ряде экспериментальных и клинических исследований содержатся данные, позволяющие считать приоритетным подходом в данном случае раннее энтеральное питание [153]. Однако достоверных подтверждений его безопасности и положительных клинических результатов до настоящего времени не представлено.

6.1 Интра- и послеоперационная аналгезия препаратом парацетамола для внутривенного применения и ее клинические результаты

Применение ненаркотических анальгетиков в составе анестезиологического пособия при оперативных вмешательствах является известным подходом, обеспечивающим значительный антиноцицептивный эффект без риска развития побочных осложнений, характерных для опиатов и опиоидов. Однако у онкологических больных, оперированных на органах верхнего отдела ЖКТ, необходимым условием применения анальгетиков является наличие их парентеральных форм. Относительно недавно разработаны формы ненаркотических анальгетиков для парентерального применения (парацетамол), и результатам их использования в онкохирургической практике еще не дана окончательная оценка.

При анализе результатов аналгезии оценивались величины BIS-индекса (таблица 47) и показатели интенсивности боли в послеоперационном периоде по цифровой рейтинговой шкале и визуальной аналоговой шкале (таблица 48).

Таблица 47

Величины BIS-индекса у больных с использованием сочетанной анестезии с дополнительным использованием парацетамола

Группа обследованных	До вводной анестезии	Вводная анестезия	Начало операции	Основной этап операции	Выход из анестезии
Комбинированная анестезия, n=43	80±4	39±3	48±2	53±3	66±3
Сочетанная анестезия + парацетамол, n=45	82±2	43±2	46±3	52±2	71±4

Как следует из представленных данных, применение разработанной методики с внутривенным введением парацетамола и снижением дозы наркотического анальгетика не приводило к существенным изменениям состояния больных в процессе анестезии. Не было зарегистрировано значимых различий средней величины BIS-индекса на основных этапах анестезии. Отмечено повышение показателя BIS-индекса при использовании разработанного метода по сравнению с ранее примененной технологией на двух этапах – вводной анестезии и выхода из нее. В обоих случаях эти различия, как мы полагаем, имеют позитивную для пациента направленность. Во время индукции анестезии не требуется достижения уровня ее глубины, который необходим на наиболее травматичных этапах операции. Поверхностность анестезии в период окончания операции обеспечивает более быстрое пробуждение больного.

Таблица 48

Показатели интенсивности боли у обследованных пациентов сравниваемых групп в раннем послеоперационном периоде (1сутки)

Группа обследованных	Цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ)	Визуальная аналоговая шкала (ВАШ)
Наркотические анальгетики, n=43	4,0±0,2	73,2±3,5
Парацетамол (1 г), n=45	3,3±0,1*	55,8±3,0*
Примечание - * - различия между группами значимы, $p<0,05$		

Видно, что показатели боли по обеим шкалам в группе внутривенного применения парацетамола были значимо ниже, чем в группе сравнения (по шкале ЦРШ – на 17,5%, по шкале ВАШ – на 23,8%, $p<0,05$ в обоих случаях).

В таблице 49 представлены данные о среднем расходе наркотических анальгетиков в группах по стадиям применения.

Таблица 49

Расход наркотических анальгетиков в периоперационном периоде

Группа	Период	
	оперативное вмешательство, фентанил, мг	послеоперационный, промедол, мг
Комбинированная анестезия, n=43	0,7±0,1**	65,0±5,8*
Сочетанная анестезия + парацетамол, n=45	0,2±0,1	33,7±4,4
Примечание - * - различия между группами значимы, $p<0,05$, ** - $p<0,01$		

При применении внутривенного парацетамола в периоперационном периоде удалось снизить дозировку наркотических анальгетиков – как фентанила при осуществлении хирургического вмешательства, так и промедола, применяемого для послеоперационного обезболивания. Различия в потребности в первом случае составили 3,47 раза ($p<0,01$), во втором – 93,1% ($p<0,05$).

Таким образом, упреждающая анальгезия парацетамолом в определенной степени решает проблему послеоперационного обезболивания онкологических больных [20, 29, 30, 34, 36-38, 40, 41, 44, 49, 54, 55, 75, 77, 81, 306].

6.2 Результаты применения раннего энтерального зондового питания у больных, оперированных на органах желудочно-кишечного тракта

Оперативное вмешательство на органах желудочно-кишечного тракта неминуемо приводит к снижению функциональных возможностей системы пищеварения, по крайней мере, непосредственно в послеоперационном периоде [193, 316].

Удаление значительных фрагментов кишечной трубки, включая такие травматичные воздействия, как гастрэктомия, определяет необратимые изменения условий функционирования ЖКТ [304]. Для сохранения его основных функций при этом требуется физиологическая адаптация. Считается, что более ранние сроки адаптации ЖКТ способствуют улучшению его окончательных результатов [303]. В то же время, обеспечение организма основными нутриентами в послеоперационном периоде является абсолютно необходимым условием морфофункционального восстановления основных систем [130].

При анализе кроме того следует учитывать тот факт, что параметры нутриционного статуса у большинства больных были снижены еще в предоперационном периоде за счет основного онкологического заболевания (таблица 50).

Таблица 50

Показатели нутриционного статуса обследованных больных до операции

Показатель	Нормативы	Значение у обследованных
ИМТ (Кетле)	18,5-25,0	23,1±1,2
Толщина кожной жировой складки (мм)	11,6-12,4	9,1±0,5
Окружность плеча (см)	27,8-28,2	25,1±1,2

Таким образом, средние значения показателей находились в пределах нормы по индексу Кетле, но показатель толщины кожной жировой складки был ниже границы нормы.

Однако в числе больных были лица с более тяжелыми степенями гипотрофии (таблица 51).

Таблица 51

Распределение обследованных больных в зависимости от нутриционного статуса до операции

В пределах норматива или выше		Гипотрофия легкая		Гипотрофия значительная	
абс.	%	абс.	%	абс.	%
87	55,1	47	29,7	24	15,2

В целом по группе только 55,5% пациентов имели ИМТ в пределах нормы или выше. Легкая гипотрофия, выражающаяся в дефиците массы тела (ИМТ 16-18,5), была определена в 29,7% обследованных до операции, а значительная (ИМТ 16 и менее) – у 15,2% пациентов.

Масса тела больных в послеоперационном периоде характеризовалась значительной динамикой, в определенной степени зависевшей от характера нутритивной поддержки (рисунок 16).

Из данных, представленных на рисунке 16, видно, что наблюдалось снижение ИМТ в основной группе до 7 суток, в группе сравнения – до 14 суток наблюдения. Значимые различия между группами наблюдались в срок 14 суток, когда составили 23,1% ($p=0,024$) и 30 суток – 16,4% ($p=0,048$).

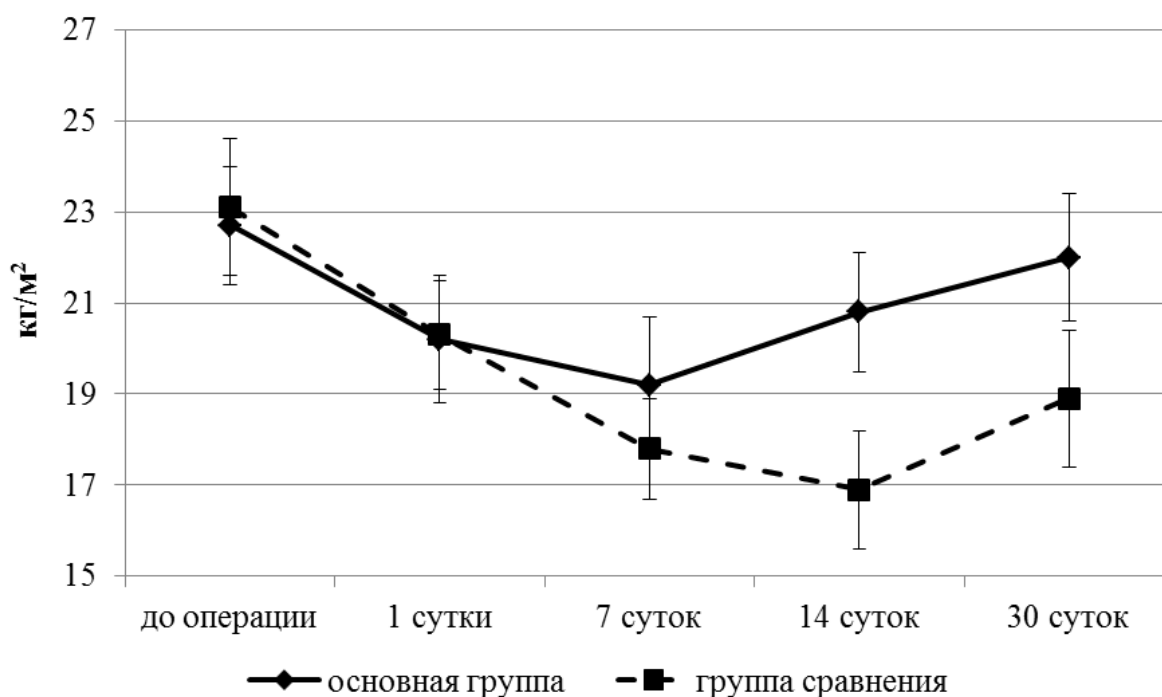


Рисунок 16 - Динамика ИМТ (индекс Кетле) у обследованных больных в послеоперационном периоде (кг/м²)

Динамика исследованных показателей нутриционного статуса после операции у больных основной группы и группы сравнения представлена в таблице 52.

Таблица 52

Динамика показателей нутриционного статуса обследованных больных после операции (в зависимости от группы)

Срок обследования	Основная группа, n=80	Группа сравнения, n=78
1	2	3
Толщина кожной жировой складки (мм)		
до операции	9,1±0,3	9,0±0,4
через 14 суток	8,8±0,2*	7,6±0,3
через 1 месяц	9,1±0,4*	8,0±0,2

Продолжение таблицы 52

1	2	3
Окружность плеча (см)		
до операции	25,0±1,3	25,2±1,1
через 14 суток	23,3±1,1	21,5±1,0
через 1 месяц	24,6±1,3	22,1±1,0
Примечание: * - различия между группами значимы, $p < 0,05$.		

Также существенные различия наблюдались в аналогичные сроки по показателям, характеризующим состояние подкожной жировой клетчатки. Толщина кожной складки была большей у пациентов основной группы через 14 суток (на 15,8%, $p=0,038$) и через 1 месяц (на 13,8%, $p=0,047$). Менее существенными были различия по окружности плеча, хотя в оба срока послеоперационного обследования этот показатель был выше у пациентов основной группы.

Распределение больных в зависимости от степени гипотрофии представлено в таблице 53.

Таблица 53

Распределение больных основной группы и группы сравнения по степени гипотрофии в различные сроки обследования

Группа обследованных	В пределах норматива		Гипотрофия легкая		Гипотрофия значительная и предельная	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1	2	3	4	5	6	7
До операции						
Основная, $n=80$	43	53,8	24	30,0	13	16,3

Продолжение таблицы 53

1	2	3	4	5	6	7
Сравнения, n=78	44	56,4	23	29,5	11	14,1
χ^2/P	0,113 / >0,1		0,005 / >0,1		0,141 / >0,1	
14 суток						
Основная, n=80	37	46,3	25	31,3	18	22,5
Сравнения, n=78	15	19,2	38	48,7	25	32,1
χ^2/P	13,06 / 0,008		5,026 / 0,033		1,819 / >0,1	
1 месяц						
Основная, n=80	41	51,3	27	33,8	12	15,0
Сравнения, n=78	28	35,9	31	39,7	19	24,4
χ^2/P	3,748 / >0,05		0,611 / >0,1		2,193 / >0,05	

Исходя из комплекса данных о ИМТ и дополнительных показателях, мы определили частоту и степень гипотрофии у обследованных обеих групп. Так, до операции эти показатели между группами не различались. Значимые различия определялись через 14 суток. В основной группе существенно большей была частота сохранения нутриционного статуса в пределах нормы, а легкая гипотрофия значимо чаще определялась в группе сравнения. Несмотря на превышение относительного числа случаев выраженной гипотрофии в группе сравнения на 10% по отношению к основной, эти различия не имели статистической значимости. В срок 1 месяц прослеживалась тенденция к нивелированию различий по частоте нормального уровня показателей нутриционного статуса и легкой гипотрофии. Однако степень и значимость различий по числу пациентов с более выраженной гипотрофией между группами даже возросли.

При сравнительном анализе содержания общего белка и белковых фракций в крови у больных, перенесших оперативное лечение злокачественных новообразований органов ЖКТ, в послеоперационном периоде были получены данные, представленные в таблице 54.

Таблица 54

Динамика содержания общего белка и белковых фракций в крови обследованных больных основной группы и группы сравнения

Группа больных	Срок обследования							
	до операции	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки	6 сутки	7 сутки
Общий белок, мг/дл								
Основная, n=80	6,2±0,2	5,7±0,1	5,5±0,2	5,7±0,2	5,9±0,2	5,9±0,2	6,1±0,3	6,1±0,3
Сравнения, n=78	6,3±0,1	5,7±0,2	5,4±0,2	5,4±0,1	5,2± 0,2*	5,4± 0,1*	5,4± 0,2*	5,7±0,2
Альбумины, мг/дл								
Основная, n=80	3,7±0,1	3,3±0,1	3,2±0,2	3,4±0,1	3,5±0,2	3,6±0,2	3,6±0,1	3,8±0,2
Сравнения, n=78	3,9±0,1	3,3±0,1	3,1±0,2	2,7± 0,1*	2,7± 0,1*	2,7± 0,2*	2,7± 0,1*	2,9± 0,1*
Примечание - * - различия между группами статистически значимы, p<0,05.								

Как следует из представленных данных, непосредственно после операции (1 сутки) отмечалось значительное и одинаковое снижение содержания в крови общего белка в обеих группах. Однако уже на 3 сутки между основной группой и группой сравнения отмечалась разница.

При осуществлении традиционной терапии сохранялась тенденция к снижению общего белка, в то время как в основной группе наметилось повышение показателя (рисунок 17).

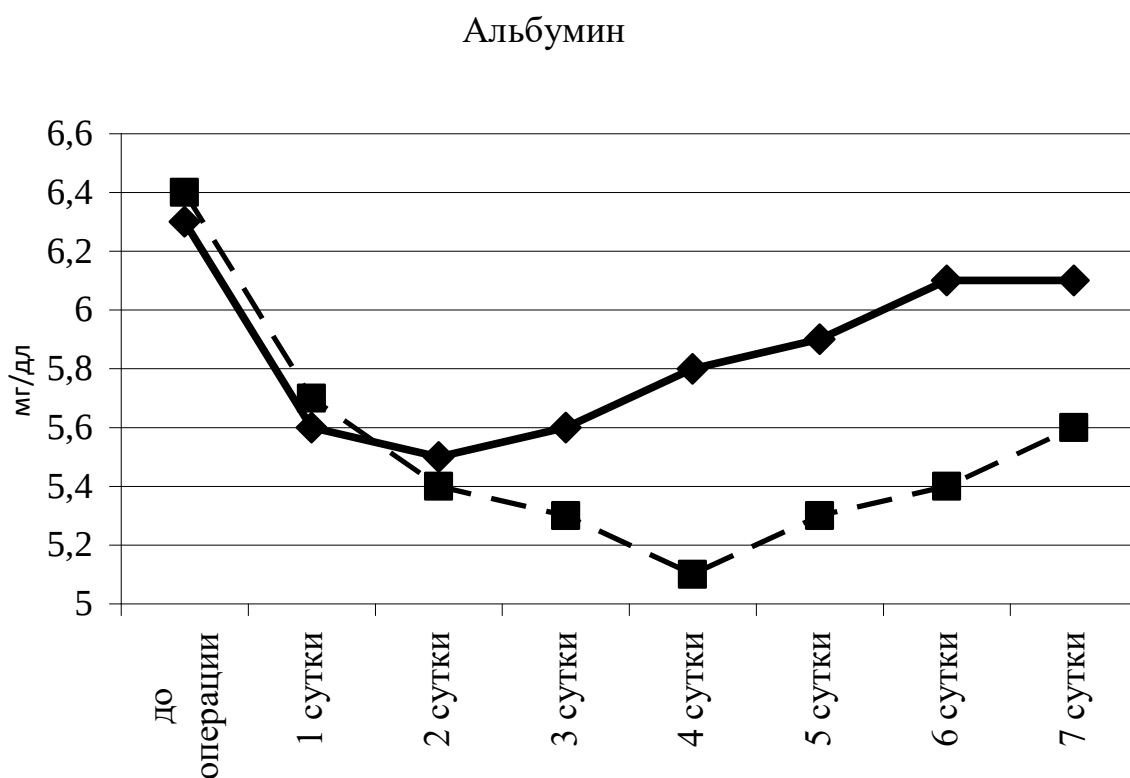
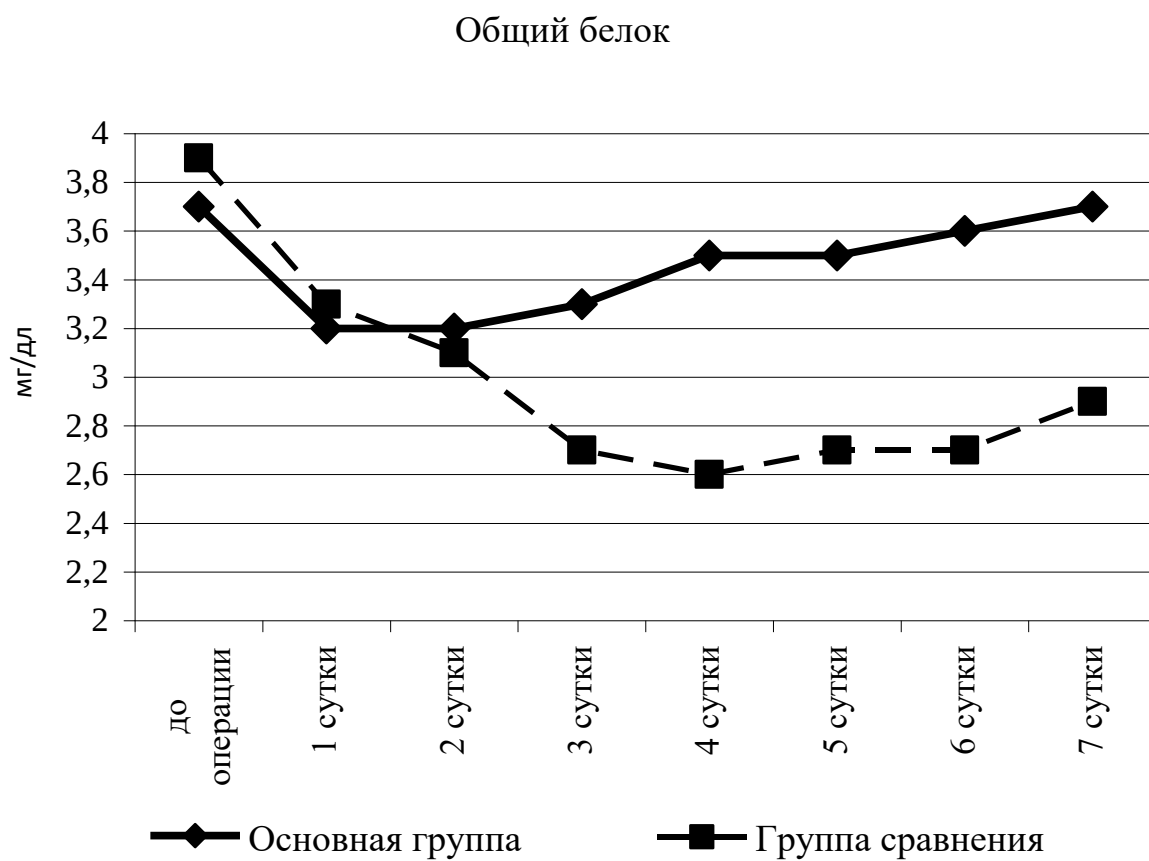


Рисунок 17 – Динамика содержания общего белка и альбуминов в крови больных после операции

Более выраженные различия прослеживались по содержанию в крови альбуминов. Значимая разница между группами была определена уже на 3-и сутки. Она составила 26,2% в пользу основной группы. На 4-е сутки соответствующее различие достигло 29,8%, на 5-е – 33,5%. В этих пределах различия между группами сохранялись до 7-х суток, т.е. до завершения мониторингового наблюдения за содержанием альбумина.

Имелась определенная зависимость между применявшимся методом питания и содержанием глюкозы в крови (таблица 55, рисунок 18).

Таблица 55

Динамика содержания глюкозы в крови обследованных больных основной группы и группы сравнения (ммоль/л)

Группа больных	Сроки обследования							
	до операции	1 сутки	2 сутки	3 сутки	4 сутки	5 сутки	6 сутки	7 сутки
Основная, n=80	5,2±0,2	5,0±0,2	5,0±0,2	4,8±0,2	4,8±0,2	4,9±0,2	5,0±0,3	4,8±0,2
Сравнения, n=78	5,3±0,3	4,9±0,2	4,9±0,2	4,7±0,1	4,4± 0,1*	4,2± 0,2*	4,3± 0,1*	4,3±0,3
Примечание - * - различия между группами статистически значимы, p<0,05.								

Значимые различия между основной группой и группой сравнения нами были зарегистрированы с 4 по 7 сутки послеоперационного периода, когда отмечался рост содержания глюкозы в крови в основной группе на фоне раннего энтерального питания, в то время как на 3 сутки в группе сравнения было зарегистрировано самое низкое значение показателя.

Наиболее выраженными указанные различия были на 5-е сутки, когда достигали 16,3% (p=0,025).

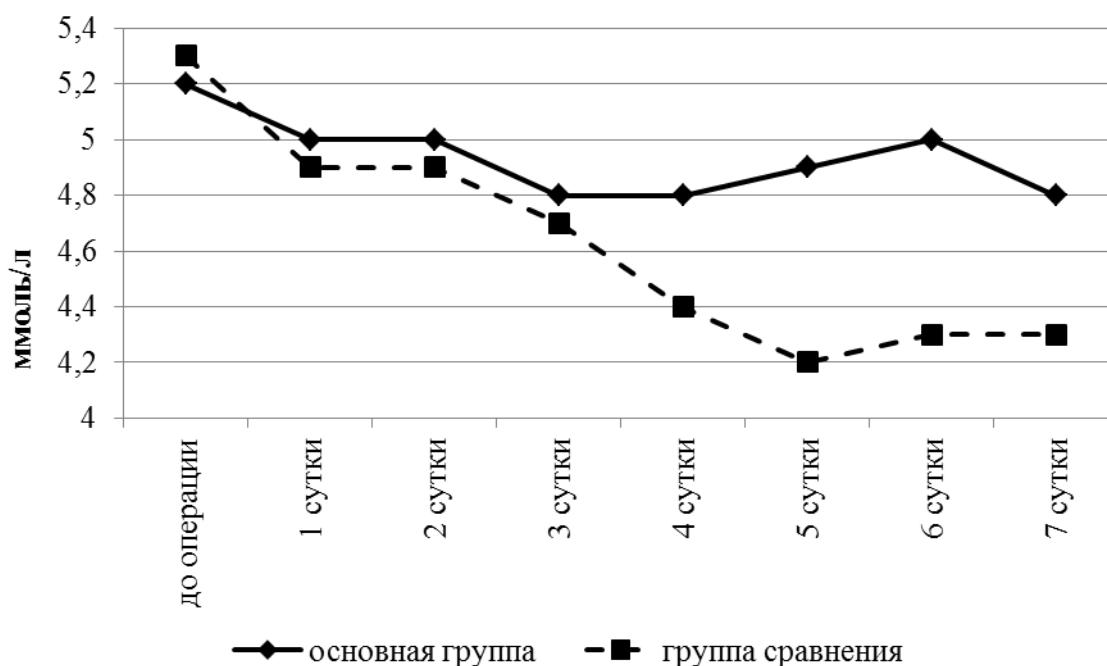


Рисунок 18 – Динамика содержания глюкозы в крови больных основной группы и группы сравнения после операции

Таким образом, нами было выявлено комплексное позитивное воздействие применяемого подхода к послеоперационному ведению больных, подвергавшихся оперативному вмешательству на органах желудочно-кишечного тракта по поводу злокачественных новообразований. Несмотря на значительный объем удаленных тканей ЖКТ, раннее энтеральное питание обеспечило адекватную стимуляцию восстановления функции нижних отделов (тонкой и толстой кишки).

Самым существенным результатом, как мы полагаем, оказалось восстановление пассажа пищи по кишечнику и абсорбции. Тем самым было достигнуто поступление нутриентов в организм естественным путем, что обеспечило повышение их содержания в крови в сравнении с чистым парентеральным питанием, позволило предотвратить усугубление опухолевой кахексии в послеоперационном периоде [35, 60, 74].

Результаты анализа иммунологических показателей на 7 сутки при сравнении вышеуказанных групп представлены в таблицах 56-58.

Таблица 56

Содержание в крови цитокинов в послеоперационном периоде (7 суток) в зависимости от способа послеоперационного ведения

Показатель	Контрольная группа, n=40	Основная группа, n=80	P	Группа сравнения, n=78	P
ФНО α , пг/мл	4,4 $\pm$ 0,3	25,2 $\pm$ 3,7	0,001	45,3 $\pm$ 5,2**	0,001
ИЛ-2, пг/мл	11,3 $\pm$ 0,5	12,7 $\pm$ 1,9	>0,1	11,2 $\pm$ 1,4	>0,1
ИЛ-6, пг/мл	8,5 $\pm$ 0,4	14,5 $\pm$ 2,0	0,020	19,6 $\pm$ 2,8*	0,005
ИЛ-10, пг/мл	2,3 $\pm$ 0,2	6,7 $\pm$ 0,9	0,001	8,0 $\pm$ 1,1*	0,001
Примечание – P – показатель статистической значимости с контрольной группой, * - значимость различий между группами пациентов, p<0,05, ** - p<0,001					

Исследованные в данных группах показатели содержания цитокинов в крови имели определенные особенности в зависимости от клинической группы. При применении раннего энтерального питания была достигнута коррекция содержания цитокинов, в ряде случаев имеющая статистическую значимость. В частности, в основной группе уровень ФНО α был существенно ниже, чем в группе сравнения (на 44,4%, p<0,001).

Кроме того, была выявлена тенденция к нормализации содержания ИЛ-6 (различия между группами – 35,1%, p=0,025) и ИЛ-10 (19,5%, p=0,042).

Главным результатом в данном отношении мы считаем коррекцию содержания одного из основных провоспалительных цитокинов – ФНО α , которое в основной группе было почти в 2 раза ниже, чем в группе сравнения. Данный эффект может быть связан со снижением продукции указанного цитокина клетками ЖКТ и с активацией противовоспалительных механизмов, угнетенных в результате нутриционной недостаточности.

В таблице 57 показаны аналогичные данные в отношении ряда показателей клеточного звена иммунитета.

Таблица 57

Особенности показателей клеточного звена иммунной системы в послеоперационном периоде (7 суток) в зависимости от способа послеоперационного ведения

Показатель	Контрольная группа, n=40	Основная группа, n=80	Р	Группа сравнения, n=78	Р
1	2	3	4	5	6
Лимф. общ., $\cdot 10^9/\text{л}$	$2,10 \pm 0,09$	$1,94 \pm 0,22$	$>0,1$	$1,52 \pm 0,19$	$<0,05$
CD3+, $\cdot 10^9/\text{л}$	$1,45 \pm 0,06$	$1,26 \pm 0,17$	$>0,05$	$1,07 \pm 0,13$	$<0,05$
CD3+, %	$69,0 \pm 2,4$	$64,9 \pm 5,5$	$>0,1$	$70,4 \pm 6,1$	$>0,1$
CD4+, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,89 \pm 0,05$	$0,76 \pm 0,11$	$>0,05$	$0,61 \pm 0,09$	$<0,05$
CD4+, %	$42,4 \pm 1,9$	$39,2 \pm 4,4$	$>0,1$	$40,1 \pm 4,3$	$>0,1$
CD8+, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,39 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,05$	$>0,05$	$0,24 \pm 0,03$	$<0,05$
CD8+, %	$18,6 \pm 1,1$	$16,0 \pm 1,3$	$>0,05$	$15,8 \pm 1,5$	$>0,05$
CD19+, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,24 \pm 0,02$	$0,20 \pm 0,03$	$>0,05$	$0,14 \pm 0,02$	$<0,05$
CD19+, %	$11,4 \pm 0,6$	$10,3 \pm 1,4$	$>0,1$	$9,2 \pm 0,9$	$<0,05$
CD3+CD56+CD16+, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,17 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,02$	$>0,1$	$0,11 \pm 0,01^*$	$<0,05$
CD3+CD56+CD16+, %	$8,1 \pm 0,6$	$8,2 \pm 0,8$	$>0,1$	$7,2 \pm 0,9$	$>0,1$
CD3-CD56+CD16+, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,12 \pm 0,01$	$0,12 \pm 0,02$	$>0,1$	$0,10 \pm 0,01$	$>0,05$
CD3-CD56+CD16+, $\cdot 10^9/\text{л}$	$5,7 \pm 0,4$	$6,2 \pm 0,7$	$>0,1$	$6,6 \pm 0,6$	$>0,05$
CD3+CD25+, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,14 \pm 0,01$	$0,20 \pm 0,03$	$>0,05$	$0,17 \pm 0,02$	$>0,05$
CD3+CD25+, %	$6,7 \pm 0,4$	$10,3 \pm 0,9$	$<0,05$	$11,2 \pm 1,0$	$<0,05$
CD3+HLA-DR+, $\cdot 10^9/\text{л}$	$0,21 \pm 0,02$	$0,21 \pm 0,02$	$>0,1$	$0,16 \pm 0,02^*$	$>0,05$

Продолжение таблицы 57

1	2	3	4	5	6
CD3+HLA-DR+, %	10,0±0,8	10,8±0,8	>0,1	10,5±1,1	>0,1
CD3+CD69+, *10 ⁹ /л	0,15±0,02	0,17±0,02	>0,1	0,15±0,02	>0,1
CD3+CD69+, %	7,1±0,6	8,8±0,7	>0,05	9,9±1,1	<0,05
CD95+, *10 ⁹ /л	0,19±0,02	0,24±0,03	>0,05	0,25±0,02	<0,05
CD95+, %	9,0±0,7	12,4±1,1	<0,05	16,4±1,3*	<0,01
ИТМЛ, %	27,5±1,0	31,9±2,7	>0,05	42,2±3,5*	<0,05
Примечание – Р – показатель статистической разницы средних значений с контрольной группой.					
* - различия между группами больных статистически значимы, p<0,05					

По числу лимфоцитов в крови значимые различия с контролем были зарегистрированы только в группе сравнения, в которой не осуществлялось раннего энтерального питания. Между группами больных существенных различий при этом не было.

Аналогичные взаимоотношения были определены по абсолютному содержанию в крови больных CD3+ клеток и CD4+ лимфоцитов. В группе сравнения показатель был сниженным относительно контрольной, а в основной группе уже на 7 сутки была достигнута практически полная его компенсация. Не было существенных различий между группами по относительному содержанию Т-лимфоцитов, в том числе с хелперным иммунофенотипом.

Общие для числа всех клеток лимфоидного ряда особенности были определены также для CD8+ лимфоцитов. Содержание CD19+ по абсолютному и относительному показателю уступало кровню контрольной группы только в группе сравнения.

Значимые различия по абсолютному числу CD3+CD56+CD16+ в крови было выявлено между группами пациентов, при этом в основной этот

показатель был выше на 45,8%, чем в группе сравнения ($p<0,05$). В то же время, относительные содержания клеток этого кластера дифференцировки между группами и с контролем не различались.

Меньшие и незанчимые различия между группами были определены по содержанию натуральных киллеров (CD3-CD56+CD16+), хотя абсолютное число этих клеток в основной группе также было более высоким, чем в группе сравнения.

Не было существенных различий по абсолютному и относительному содержанию CD3+CD25+ лимфоцитов, при этом следует отметить, что относительные показатели данных клеток значимо превышали уровень, определенный в контрольной группе.

Имелись существенные различия (на 30,9%, $p<0,05$) между группами обследованных больных по абсолютному содержанию CD3+HLA-DR+ лимфоцитов. В основной группе в срок обследования этот показатель был равным зарегистрированному в контрольной, а в группе сравнения – существенно ниже.

Не было выявлено существенных различий между всеми обследованными группами по содержанию в крови CD3+CD69+ клеток.

Напротив, абсолютное содержание CD95+ имело значимое превышение над контролем только в группе сравнения, хотя значимых различий с основной группой не было выявлено. Кроме того, были зарегистрированы и значимые различия между группами больных по относительному показателю. в сторону превышения при осуществлении стандартного парентерального питания (на 32,5%, $p<0,05$).

Уровень ИТМЛ был существенно выше в группе сравнения – как в отношении основной группы, так и контроля (на 33,1%).

Таблица 58

Характеристика показателей фагоцитоза в послеоперационном периоде (7 суток) в зависимости от способа послеоперационного ведения

Показатель	Контрольная группа, n=40	Основная группа, n=80	Р	Группа сравнения, n=78	Р
Фаг, %	25,6±1,7	33,4±3,6	>0,05	41,7±2,9	<0,05
ФЧ1	4,4±0,2	5,5±0,4	<0,05	5,9±0,7	<0,05
ФЧ2	0,9±0,1	1,6±0,2	>0,05	3,7±0,5*	<0,01
ФЧ2/ФЧ1, %	20,5±1,7	29,1±3,5	<0,05	62,7±8,1**	<0,001
НСТ спонт., %	17,5±1,4	26,9±2,8	<0,05	42,2±5,3*	<0,001
НСТ стим., %	26,2±1,8	35,8±4,5	<0,05	47,6±5,8	<0,01
ИС, %	49,7±3,5	33,1±3,8	<0,05	12,8±2,0**	<0,001
Примечание – Р – значимость различия с контрольной группой, * - значимость различий между группами пациентов, p<0,05					

В сравнении с контрольной группой различия показателей фагоцитарного звена в основной в сроки исследования были незначительными. Так, было выявлено лишь значимое превышение ФЧ1 и соотношения ФЧ1/ФЧ2. Небольшую степень статистической значимости показал анализ параметров НСТ-теста. Напротив, в группе сравнения все исследованные показатели имели значимые различия с контролем. Очень высокого уровня значимости достигали различия по таким параметрам как ФЧ1/ФЧ2, спонтанный НСТ-тест и индекс стимуляции. При сравнении между группами были определены существенные различия по таким параметрам, как ФЧ2 (131,3%, p<0,05), ФЧ1/ФЧ2 (115,6%, p<0,001). Уровень спонтанного НСТ-теста в группе сравнения был выше на 56,9% (p<0,05), а индекс стимуляции – в 3,6 раза (p<0,001).

Активность функционирования и эффективность системы фагоцитоза зависит от общего состояния организма в наибольшей степени в сравнении с

остальными компонентами иммунной системы. При улучшении нутриционного статуса пациентов нами были выявлены наибольшие различия с группой сравнения, в особенности по таким показателям, как соотношение ФЧ1/ФЧ2 и индекс стимуляции НСТ-теста, что подтверждает предположение об энергозависимости выявленных нарушений.

Глава 7

Клинические результаты хирургического лечения пациентов со злокачественными новообразованиями органов брюшной полости

Отсутствие существенных различий основных клинических характеристик пациентов, включенных в группы исследования, включая пол, возрастной состав, характеристику новообразований, подходы к оперативному лечению и степень его радикальности, сопутствующие заболевания, дало возможность для проведения сравнительного анализа отдаленных результатов (исходов) лечения. Основанием для его осуществления явилась гипотеза о потенциально возможной роли различных вариантов анестезии и степени ее адекватности на некоторые механизмы саногенеза при злокачественных новообразованиях, в частности, элиминацию опухолевых клеток с помощью иммунных механизмов [126]. При этом мы располагали достаточно продолжительным периодом для проспективного наблюдения, превышающим 3 года для всех пациентов и достигающим в ряде случаев 10 лет и более.

Были проанализированы следующие показатели: осложнения и непосредственные исходы оперативного лечения; 3- и 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных, распределенных на группы в зависимости от проведенного анестезиологического пособия.

Полученные результаты представлены в таблицах 59-64.

Таблица 59

Осложнения и непосредственные исходы оперативного лечения новообразований в зависимости от анестезиологического пособия

Осложнения / исход	ТВВА, n=75		Ингаляционная анестезия, n=141		Комбинированная анестезия, n=116		Сочетанная анестезия, n=106			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	χ^2	P/t
Несостоятельность анастомоза	4	5,3	3	2,1	3	2,6	4	3,8	1,88	>0,05
Анастомозит	4	5,3	5	3,5	4	3,4	4	3,8	1,74	>0,05
Внутрибрюшные гнойно-воспалительные	7	9,3	7	5,0	3	2,6	5	4,7	2,04	>0,05
Местные гнойно-воспалительные	16	21,3	16	11,3	12	10,3	10	9,4	2,45	>0,05
Пневмония	5	6,7	10	7,1	7	6,0	5	4,7	0,93	>0,05
Сепсис	4	5,3	3	2,1	1	0,9	1	0,9	2,15	>0,05
Панкреатит	1	1,3	2	1,4	0	0,0	1	0,9	0,37	>0,05
Тромботические	10	13,3	15	10,6	12	10,3	7	6,6	3,05	>0,05
Всего	51	68,0	61	43,3	42	36,2	37	34,9	-	t<0,001
Летальный исход в раннем п/о периоде	2	2,7	3	2,1	3	2,6	1	0,9	0,77	>0,05
Примечание – здесь и далее: t – двусторонний критерий Фишера для всех групп, значения для парных сравнений представлены в тексте										

Таблица 60

Частота рецидивов и метастазов в течение 5-летнего наблюдения в зависимости от анестезиологического пособия

Осложне- ния	ТВВА, n=75		Ингаляционная анестезия, n=141		Комбинированная анестезия, n=116		Сочетанная анестезия, n=106			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	χ^2	P
Развитие рецидива	26	35,6	41	29,7	27	23,9	23	21,9	3,74	>0,05
Выявление метастазов	15	20,5	22	15,9	15	13,3	12	11,4	2,61	>0,05

Среди анализируемых параметров были выделены осложнения, связанные с состоянием анастомоза по причине их высокой степени опасности для жизни пациента, внутрибрюшные гнойно-воспалительные осложнения (подпеченочный абсцесс или другие локализации), местные гнойно-воспалительные, связанные с инфекцией области оперативного вмешательства, отдаленные и генерализованные инфекционно-воспалительные процессы (пневмония, сепсис), панкреатит, развивающийся у пациентов, оперированных по поводу рака ГПЖ, тромботические, обычно в виде генерализованных венозных тромбозов.

Частота несостоятельности анастомоза или анастомозита без несостоятельности была невысокой. Наибольшим показателем оказался при применении ТВВА, хотя значимых различий между группами не обнаружено.

Также не было зарегистрировано значимых различий и по всем остальным отдельным группам послеоперационных осложнений. Следует отметить более существенное повышение частоты местных гнойно-воспалительных осложнений в группе ТВВА, которая в процентном соотношении почти в 2 раза была выше, чем в остальных группах. Отмечено снижение частоты сепсиса и всего комплекса системных и генерализованных инфекционно-воспалительных осложнений в группах больных с сочетанной и комбинированной анестезией по сравнению с ТВВА. В группе ТВВА частота тромбозов оказалась вдвое выше, чем в группе сочетанной анестезии, что подтверждает известный факт о способности эпидуральной анестезии обеспечивать профилактику тромбообразования.

Степени значимости достигали различия суммарного показателя частоты осложнений в группах ТВВА и комбинированной анестезии (на 46,8%, $t=18,43$, $p<0,001$), в группах ТВВА и сочетанной анестезии (на 48,7%, $t=19,26$, $p<0,001$).

Анализ выживаемости больных раком желудка представлен в таблице 61.

Таблица 61

3- и 5-летняя выживаемость больных раком желудка в зависимости от анестезиологического пособия

Выживаемость	ТВВА, n=53		Ингаляционная анестезия, n=103		Комбинированная анестезия, n=86		Сочетанная анестезия, n=78			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	χ^2	t
3-летняя	45	84,9	91	88,3	77	89,5	71	91,0	1,75	>0,05
в т.ч. безрецидивная	40	75,5	84	81,6	74	86,0	68	87,2	2,14	>0,05
5-летняя	37	69,8	75	72,8	72	83,7	66	84,6	3,00	>0,05
в т.ч. безрецидивная	34	64,2	73	70,9	69	80,2	65	83,3	4,53	=0,05

Использование сочетанной анестезии обеспечивало самую низкую частоту летальных исходов в послеоперационном периоде, которая в 1,7–3 раза была ниже, чем в остальных группах, однако эти различия оказались незначимыми.

Развитие рецидивов и метастазов также имело некоторую зависимость от использованных анестезиологических пособий. Самые высокие показатели были выявлены в группе применения ТВВА, а низкие – комбинированной и сочетанной анестезии. Совокупная частота данных осложнений в группе ТВВА была на 68,5% выше, чем при применении комбинированной анестезии и на 51,1% - чем в группе сочетанной анестезии.

Не обнаружено существенных различий общей и безрецидивной трехлетней выживаемости между группами. Однако пятилетняя выживаемость оказалась несколько выше в группах комбинированной и сочетанной анестезии за счет относительного снижения частоты поздних рецидивов и метастазов у больных раком желудка. Различие по общей выживаемости между группой ТВВА и комбинированной анестезии составило 19,9%, безрецидивной – 25,1%, с группой сочетанной анестезии – 21,2% и 29,9% ($p=0,05$) соответственно.

В таблице 62 представлены результаты аналогичного анализа у больных раком ГПЖ, в таблице 63 – у пациентов с раком толстой кишки.

При длительном наблюдении больных РГПЖ также были выявлены определенные различия, составившие по безрецидивной пятилетней выживаемости 27,1% между группами ТВВА и комбинированной анестезии, 33,3% - по общей выживаемости между группами ТВВА и сочетанной анестезии.

Таблица 62

3- и 5-летняя выживаемость больных раком ГПЖ в зависимости от анестезиологического пособия

Выживаемость	ТВВА, n=12		Ингаляционная анестезия, n=22		Комбинированная анестезия, n=17		Сочетанная анестезия n=15			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	χ^2	p/t
3-летняя	8	66,7	16	72,7	13	76,5	12	80,0	1,46	>0,05
в т.ч. безрецидивная	7	58,3	14	63,6	12	70,6	12	80,0	1,71	>0,05
5-летняя	6	50,0	11	50,0	9	52,9	10	66,7	1,90	>0,05
в т.ч. безрецидивная	5	41,7	11	50,0	9	52,9	10	66,7	-	t=0,37

Таблица 63

3- и 5-летняя выживаемость больных раком толстой кишки в зависимости от анестезиологического пособия

Выживаемость	ТВВА, n=10		Ингаляционная анестезия, n=16		Комбинированная анестезия, n=13		Сочетанная анестезия, n=13			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	χ^2	t
3-летняя	5	50,0	9	56,3	9	69,2	10	76,9	-	0,18
в т.ч. безрецидивная	4	40,0	8	50,0	8	61,5	9	69,2	-	0,16
5-летняя	3	30,0	5	31,3	7	53,8	7	53,8	-	0,25
в т.ч. безрецидивная	3	30,0	4	25,0	6	46,2	7	53,8	-	0,25

При раке толстой кишки различия между исследованными группами были наиболее значительными. Обращает на себя внимание существенное превышение пятилетней выживаемости в обеих группах с использованием сочетанной и комбинированной анестезии по сравнению с ТВВА и ингаляционной анестезией. Различия в парах ТВВА и комбинированной анестезии составили 79,5% по пятилетней общей, 53,8% - безрецидивной выживаемости, ТВВА и комбинированной анестезии – 79,5% в обоих случаях. Показатели выживаемости в сравнении с группой ингаляционной анестезии при использовании сочетанной анестезии были выше на 72,3% и 84,6% соответственно. При сравнении ингаляционной и сочетанной анестезии эта разница составила 72,3% и 115,4%.

В таблице 64 представлены соответствующие различия при анализе выживаемости вне зависимости от нозологии.

Различия по данному показателю между группой ТВВА и сочетанной анестезией по трехлетней выживаемости были незначимыми. По пятилетней общей выживаемости они были выше в группе сочетанной анестезии в сравнении с ТВВА на 23,7% ($\chi^2=4,59$, $p=0,043$), безрецидивной – на 29,3% ($\chi^2=5,46$, $p=0,035$) и при аналогичном сравнении в группе комбинированной анестезии – на 27,7% ($\chi^2=6,17$, $p=0,020$) и 38,1% ($\chi^2=9,28$, $p=0,005$) соответственно. Аналогичные различия обнаружены между группами сочетанной и ингаляционной анестезии. У пациентов подвергавшихся ингаляционной анестезии, показатели были ниже на 17,5% ($p>0,05$), 16,0% ($p>0,05$) и 21,3% ($\chi^2=4,62$, $p=0,034$), 23,9% ($\chi^2=4,81$, $p=0,030$) соответственно.

Таким образом, проведенный анализ послеоперационных осложнений, сроков рецидивирования заболевания и метастазирования опухолевого процесса, а также 3-х и 5-и летней выживаемости у больных, оперированных по поводу онкологических заболеваний органов брюшной полости, показал, что существует некоторая зависимость оцениваемых параметров от выбранного метода анестезии.

Таблица 64

3- и 5-летняя выживаемость больных злокачественными новообразованиями в зависимости от анестезиологического пособия

Выживаемость	ТВВА (пропофол), n=75		Ингаляционная анестезия (изофлюран), n=141		Комбинированная анестезия, n=116		Сочетанная анестезия, n=106			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	χ^2	p
3-летняя	58	77,3	116	82,3	99	85,3	93	87,7	3,41	>0,05
в т.ч. безрецидивная	51	68,0	106	75,2	94	81,0	89	84,0!	5,39	0,037
5-летняя	46	61,3	91	64,5	88	75,9	83	78,3	5,58	0,033
в т.ч. безрецидивная	42	56,0	88	62,4	84	72,4	82	77,4	7,75	0,015

Надо признать, что хотя и не получена статистически значимая разница анализируемых показателей в четырех группах обследованных больных, тем не менее, установлена отчетливая тенденция. Она заключается в том, что наилучшие результаты получены при использовании комбинированной анестезии – наименьшее число послеоперационных осложнений, наименьшее число случаев рецидивов заболевания и метастазирования опухоли, наибольшее число случаев безрецидивной 3-х и 5-и летней выживаемости по сравнению с пациентами, оперированными в условиях других вариантов анестезии. По своим характеристикам к методике комбинированной анестезии близка сочетанная анестезия. Наихудшие результаты получены в группе больных оперированных в условиях тотальной внутривенной анестезии [45].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В последние два десятилетия анестезиология в онкохирургии совершила колоссальный скачок в своем развитии: в клиническую практику внедрены новые препараты, хорошо управляемые, максимально безопасные, обеспечивающие высокую эффективность, предназначенные для ингаляционного, внутривенного, регионального и местного применения, усовершенствованы методики их применения, созданы сложные технические устройства для их дозирования [262, 184, 284]. В настоящее время осуществление операции любой степени сложности может быть обеспечено адекватным анестезиологическим пособием. Однако имеется достаточно широкий спектр проблем, решение которых даст возможность дальнейшего усовершенствования анестезиологических технологий.

Существенная их часть связана со спецификой онкологической практики. Больные со злокачественными новообразованиями характеризуются наличием органных и системных поражений, способствующих повышению анестезиологического и хирургического рисков [86, 274]. К непосредственным опасностям при продолжительных оперативных вмешательствах в онкологической практике добавляется потенциально опасное токсическое влияние препаратов для анестезии на различные биохимические системы в органах и тканях [337]. Для онкологических больных очень важно сочетанное влияния самой злокачественной опухоли, операционной травмы и анестезии на состояние иммунной системы [191, 204]. Все вышеприведенные обстоятельства явились основой для разработки основополагающих принципов анестезиологического обеспечения у онкологических больных:

1. Обязательное достижение адекватности анестезии;
2. Обеспечение возможности изменения метода анестезии при расширении объема оперативного вмешательства;
3. Обеспечение высокой управляемости анестезии;

4. Достижение надежной многоуровневой антиноцицепции;
5. Отсутствие значительного подавления полезных компенсаторных реакций организма;
6. Обеспечение быстрого пробуждения без остаточной депрессии дыхания;
7. Достижение высококачественной анальгезии в период пробуждения;
8. Минимальное токсическое влияние используемых препаратов на паренхиматозные органы;
9. Отсутствие выраженного угнетающего влияния используемых препаратов на систему кровообращения;
10. Минимальный иммуносупрессорный эффект примененной анестезии.

«Золотым стандартом» анестезии при длительных и обширных онкологических вмешательствах в онкологической практике до недавнего времени считалась ингаляционная анестезия современными галогенсодержащими препаратами (изофлюран, севофлюран) [105]. Степень ее безопасности при применении анестетиков в режиме полужакрытого контура и адекватной дозировке считается оптимальной. Только ингаляционная ксенонная анестезия обещает оказаться более безопасным методом при аналогичной эффективности. Однако как современные фторсодержащие анестетики, так и ксенон весьма недешевы. Стоимость анестезиологического пособия в этом варианте составляет существенную часть общей стоимости хирургического лечения. Решением этой проблемы могло бы стать проведение анестезии по закрытому контуру с использованием минимального газового потока, что позволяет существенно снизить расход анестетика. Однако применение этой технологии лимитируется опасностью возникновения нефротоксического эффекта [210]. Последний возникает в виду образования токсических веществ в результате взаимодействия анестетика и поглотителя углекислого газа, наиболее часто используемого в анестезиологической практике (натронная известь).

Известно, что образование токсических продуктов взаимодействия анестетиков и натронной извести зависит от концентрации анестетика в дыхательной смеси.

В эксперименте показан риск развития осложнений со стороны почек у животных, подвергавшихся весьма длительному воздействию смеси, содержащей продукты взаимодействия анестетика и поглотителя углекислого газа при довольно высокой концентрации анестетика (1,5-2%) и большой экспозиции (5-6 часов). Хотя ферментативные системы экспериментальных животных более уязвимы в отношении «вещества А», чем у человека, тем не менее, концентрация анестетика, требуемая для достижения хирургической стадии анестезии при длительных операциях, считается небезопасной для больного. Проведенные нами экспериментальные исследования показали, что снижение концентрации анестетика в дыхательной смеси до 0,3-0,5 об% обеспечивает безопасность анестезии по закрытому контуру.

Применение внутривенной анестезии в онкохирургической практике в последние годы считается существенно менее адекватным, чем ингаляционной. Среди причин этого называют меньшую управляемость внутривенной анестезии, нередкое отсутствие требуемого уровня нейро-вегетативного торможения при продолжительных травматичных операциях, эпизоды сохранения сознания во время операции, более длительный выход пациентов из анестезии.

На основании анализа преимуществ и недостатков вышеуказанных видов анестезиологических пособий возникла мысль о возможности их комбинированного и сочетанного применения.

Для обоснования предложенной концепции нами были проведены специальные исследования.

В качестве объекта изучения были избраны 438 больных со злокачественными новообразованиями органов ЖКТ. Оперативные вмешательства у пациентов данной группы, подлежащих радикальному хирургическому лечению, характеризуются большим объемом и

продолжительностью, значительной степенью травматизации тканей. Кроме того, эти патологии достаточно широко распространены, что позволило сформировать клинические группы достаточной численности и сходного по всем значимым параметрам состава. Проведение операций в этой анатомической области не создает препятствий применению анестезиологических пособий любого типа (ингаляционная, внутривенная анестезия, использование проводниковой блокады и др.). При распределении пациентов на группы учитывались возраст, пол, характеристики новообразования и степень его распространенности в брюшной полости, определяющей объем вмешательства, наличие сопутствующих заболеваний. По всем этим признакам выделенные группы были репрезентативны.

Распределение пациентов в зависимости от типа анестезиологического пособия осуществлялось вне зависимости от решения исследователя, путем свободного выбора между ТВВА, ингаляционной, комбинированной и сочетанной анестезиями. Незначимые различия между группами имелись лишь в отношении дополнительных методов противоопухолевой терапии.

В динамике на этапах хирургического лечения оценивались адекватность анестезии (BIS-индекс, содержание глюкозы и кортизола в крови, показатели газов крови и КОС, функциональное состояние вегетативной нервной системы), параметры центральной гемодинамики и иммунной системы, (определение состояния всех ее ключевых подсистем: клеточной; гуморальной; фагоцитарной и цитокиновой регуляции), показатели функционального состояния эндотелия.

Одной из задач настоящего исследования явилась разработка анестезиологической технологии, позволяющей обеспечить адекватную защиту организма от хирургического стресса и отличающейся максимальной безопасностью для онкологического больного. Эти пациенты, как правило, пожилого и старческого возраста, страдающие множеством сопутствующих заболеваний, сопровождающихся выраженными функциональными и метаболическими расстройствами. В этой связи одним

из основных требований к избранному методу анестезии является его минимальное влияние на функциональные параметры организма.

Для решения поставленной задачи были проведены специальные исследования. С целью оценки адекватности проводимой анестезии, уровня активности симпатической нервной системы и выраженности вегетативных реакций организма в ответ на операционную травму нами на этапах хирургического лечения контролировался BIS-индекс, ряд показателей центральной гемодинамики, КОС и газового состава крови, концентрацию глюкозы и кортизола, индекс напряжения интервалограммы, центральную и периферическую температуры, а также их градиент, величину почасового диуреза.

Данные BIS-мониторинга показали, что при всех вариантах анестезии при условии правильного выполнения технологии ее проведения обеспечивается адекватность. Однако, наиболее оптимальные параметры, характеризующие глубину анестезии достигаются при сочетанном применении ингаляции современных анестетиков и эпидуральной блокады, а ее наилучшая управляемость – при комбинированной ингаляционно-внутривенной анестезии. В наименьшей степени этим требованиям отвечает тотальная внутривенная анестезия.

Наиболее существенные гемодинамические сдвиги происходили при использовании ТВВА по сравнению с ингаляционной, комбинированной и сочетанной анестезиями. Они проявлялись на основных этапах операции снижением артериального давления и фракции сердечного выброса, что у онкологических больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией может сопровождаться опасными осложнениями.

Анализ параметров КОС, газового состава крови, концентрации глюкозы и кортизола на этапах хирургического лечения показал, что ТВВА при данных операциях обеспечивает наилучшую антистрессовую защиту организма больного. Наиболее предпочтительным вариантом выступает сочетанная анестезия, включающая эпидуральную блокаду.

Динамика индекса напряжения вариационной интервалограммы была сходной во всех выделенных группах. Значимых различий у обследованных больных выявлено не было. Это свидетельствует о том, что примененные методы анестезии надежно блокировали активность симпатического отдела вегетативной нервной системы на наиболее травматичных этапах операции.

Установлено, что на всех этапах исследования температурный градиент был наиболее низким при проведении сочетанной анестезии, несмотря на вазоплегический эффект эпидуральной блокады, обуславливающий увеличение теплоотдачи. Это свидетельствовало о высоком уровне защиты организма от хирургического стресса. У больных группы ТВВА отмечалось наиболее резкое повышение градиента температур на всех этапах операции, что можно расценивать как проявление недостаточной эффективности нейро-вегетативного торможения. Начиная с первого часа операции относительный диурез был существенно ниже при применении ТВВА, чем у больных остальных 3-х групп. Однако во всех группах на всех этапах исследования относительный диурез превышал 0,5 мл/кг, что свидетельствует об адекватности проводимой анестезии.

Таким образом, сравнительный анализ всех анализируемых параметров, характеризующих эффективность и безопасность анестезии при выполнении операций по поводу онкологических заболеваний продемонстрировал наиболее оптимальное сочетание этих свойств при применении сочетанной анестезии, включающей эпидуральную блокаду. По ряду показателей эта методика превосходила не только ТВВА, но и ингаляционную и сочетанную анестезию.

Исследование иммунной системы показало, что у всех обследованных нами больных до операции имелось существенное повышение уровня содержания провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, что вероятно свойственно онкологическим больным. Применение тотальной внутривенной анестезии сопровождалось дальнейшим увеличением концентрации провоспалительных цитокинов, особенно заметным на 3-и

сутки после операции, к 7-м суткам их уровень начинал снижаться. На содержание противовоспалительного цитокина ИЛ-10 данная методика влияния не оказывала. Проведение ингаляционной и комбинированной анестезии не сопровождалось значительными колебаниями уровня цитокинов. Отмечалось лишь незначительное увеличение показателя ИЛ-6 на 3-и сутки после операции, которое купировалось через неделю. Сочетанная анестезия так же существенного влияния на уровень цитокинов не оказала. Отмечены лишь незначительные колебания показателей ИЛ-6 и ИЛ-10 на 7-е сутки после операции, что естественно не было связано с проведенной анестезией.

Кроме того было диагностировано, что исходная недостаточность клеточно-эффекторного звена иммунитета у онкологических больных усугублялась в процессе операции и степень ее выраженности в определенной степени зависела от выбранного метода анестезии. В наибольшей степени иммуносупрессия была присуща тотальной внутривенной анестезии, в наименьшей – сочетанной анестезии с использованием эпидурального блока. Ингаляционная анестезия изофлюраном и комбинированная анестезия занимают промежуточное положение между ними.

Анализ изменений параметров фагоцитарного звена иммунной системы свидетельствует о его активации в послеоперационном периоде. Были обнаружены достаточно четкие различия между группами обследованных больных, получавших разные варианты анестезиологического пособия. Доказаны преимущества сочетанной анестезии, предусматривающей использования эпидуральной блокады.

При анализе динамики показателей сосудистого эндотелия в периоперационном периоде не было выявлено их существенной зависимости от использованной анестезии. Небольшая тенденция к нормализации всех показателей была зарегистрирована при применении сочетанной анестезии. По нашему мнению наиболее значительное влияние на исследованные

параметры функционального состояния эндотелия оказывало наличие злокачественного новообразования. Это отражалось в их выраженных отклонениях от контрольных показателей до оперативного вмешательства. Другим важным фактором, воздействующим на исследованные параметры, являлась сама операционная травма [295]. Совокупность указанных причин нивелировала потенциальное влияние анестезиологического пособия на функциональное состояние эндотелия.

В задачи нашего исследования не входила подробная иммунологическая характеристика пациентов с оценкой значимости того или иного параметра для формирования противоопухолевого иммунитета. Тем не менее, следует отметить, что как CD4+ клетки (Т-хелперы, относящиеся к общей структуре кластера дифференцировки), так и CD8+ лимфоциты, часть из которых относят к клеткам противоопухолевого иммунитета, являются важными компонентами, обеспечивающими регуляцию и эффекторную активность иммунной системы у онкологических больных. Не следует думать, что резервная мощность иммунной системы настолько высока, как считают многие авторы, основываясь на закономерностях развития инфекционного процесса. В случае злокачественного новообразования она, по всей вероятности, не может обеспечить позитивный лечебный результат из-за существенного снижения численности и функциональной активности клеточных элементов или уровня других механизмов. Простое соотношение числа клеток опухоли и иммуноцитов организма свидетельствует о невозможности подавления новообразования иммунной системой без элиминации практически всей массы опухолевой ткани, что достигается в результате хирургического лечения, эффективной лучевой и химиотерапии.

При ведении онкологических больных в послеоперационном периоде мы основное внимание сосредоточили на послеоперационном обезболивании и нутритивной поддержке. Нами установлено, что упреждающая анальгезия парацетамолом, начатая во время операции, в определенной степени решает проблему послеоперационного обезбоживания онкологических больных.

Несмотря на значительный объем удаленных тканей ЖКТ, раннее энтеральное питание обеспечило адекватную стимуляцию восстановления функции его нижних отделов (тонкой и толстой кишки). Самым существенным результатом, как мы полагаем, оказалось восстановление пассажа пищи по кишечнику и абсорбции. Тем самым было достигнуто поступление нутриентов в организм естественным путем, что обеспечило повышение их содержания в крови в сравнении с чистым парентеральным питанием, позволило предотвратить усугубление опухолевой кахексии в послеоперационном периоде.

Дополнительно в течение выполнения исследования мы проводили анализ экономических показателей анестезии в зависимости от применяемого способа. В период 2008-2011 гг. высокая стоимость ингаляционных анестетиков в сравнении с внутривенными анестетиками и другими компонентами анестезиологического пособия определяла наличие положительного экономического эффекта от применения методик, предусматривавших резкое снижение их расхода, что отражено в ряде наших публикаций [31, 32, 73, 83]. В последние годы произошла динамика к снижению абсолютной и относительной стоимости ингаляционных анестетиков в России и Казахстане, что изменило их вклад в расходы на анестезию. В настоящее время стоимость примененных методов ингаляционной анестезии, сочетанной и комбинированной анестезии по схемам, приведенным в работе, не имеет существенных различий.

Проведенный анализ послеоперационных осложнений, сроков рецидивирования заболевания и метастазирования опухолевого процесса, а также 3-х и 5-ти летней выживаемости у больных, оперированных по поводу онкологических заболеваний органов брюшной полости, показал, что существует некоторая зависимость оцениваемых параметров от выбранного метода анестезии. Надо признать, что хотя и не получена статистически значимая разница анализируемых показателей в четырех группах обследованных больных, тем не менее, установлена отчетливая тенденция.

Она заключается в том, что наилучшие результаты получены при использовании сочетанной анестезии – наименьшее число послеоперационных осложнений, наименьшее число случаев рецидивов заболевания и метастазирования опухоли, наибольшее число случаев безрецидивной 3-х и 5-ти летней выживаемости по сравнению с пациентами, оперированными в условиях других вариантов анестезии. По своим характеристикам к методике сочетанной анестезии близка комбинированная анестезия, которую мы рассматриваем как альтернативный вариант анестезиологического обеспечения операций по поводу онкозаболеваний органов брюшной полости в случае возникновения каких-либо препятствий к выполнению эпидуральной блокады. Наихудшие результаты получены в группе больных оперированных в условиях тотальной внутривенной анестезии. Эти результаты, на наш взгляд явились главным итогом проведенной работы.

Выводы:

1. При осуществлении длительной и сверхдлительной (до 16 часов) экспозиции анестетика малой концентрации (0,3-0,5 об.%) изофлюрана в закрытом контуре с использованием в качестве поглотителя углекислого газа натронной извести в эксперименте на крысах не было выявлено морфофункциональных изменений органов-мишеней – печени и почек.

2. Примененные в онкохирургической практике варианты операционной анестезии (ТВВА, ингаляционная анестезия, комбинированная внутривенно-ингаляционная анестезия и сочетание внутривенной анестезии и эпидуральной блокады) обеспечивают достаточную адекватность анестезии. Оптимальные уровни BIS-индекса и наилучшая управляемость были достигнуты при использовании комбинированной внутривенно-ингаляционной анестезии.

3. Использование всех сравниваемых вариантов анестезии обеспечивает адекватную динамику основных жизненных показателей, включая состояние центральной гемодинамики, газового состава крови, температуру тела, диурез. Имелись различия между способами анестезии по показателям операционного стресса – содержанию кортизола на основном этапе операции (меньше на 30,9% при ингаляционной, на 35,7% - при комбинированной и на 40,7% - при сочетанной в сравнении с ТВВА) и индексу напряжения вариационной интервалограммы (на 40,2%, 37,5% и 43,1% соответственно).

4. При проведении оперативного вмешательства у онкологических больных имеется зависимость динамики ряда иммунологических показателей от анестезии. В периоперационном периоде наименьшие отклонения содержания цитокинов были определены при сочетанной анестезии. В динамике после операции также выявлено наименьшее угнетение клеточного звена иммунной системы при обеспечении максимальной анальгезии за счет эпидуральной блокады (различия по содержанию в крови Т-лимфоцитов

киллерного ряда - CD3+CD56+CD16+ и CD3-CD56+CD16+ были значимыми между ТВВА и сочетанной анестезией – 63,1% и 30,8%).

5. Динамика состояния сосудистого эндотелия при оперативном вмешательстве имеет зависимость от анестезиологического пособия. Наилучшие результаты определяются при проведении сочетанной анестезии, что выражается в наименьшем содержании циркулирующих эндотелиоцитов (на 7 сутки меньше на 27,1% в сравнении с ТВВА, 22,5% - с ингаляционной анестезией) и ограничении снижения показателя ЭЗВД (20,7% и 19,6% соответственно).

6. Применение упреждающей аналгезии парацетамолом во время операции по поводу злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта позволяет снизить выраженность послеоперационного болевого синдрома (на 17,5% по ЦРШ и на 23,8% по ВАШ), а также потребность в использовании наркотических анальгетиков во время операции и в послеоперационном периоде.

7. Применение раннего зондового энтерального питания у больных, оперированных по поводу злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта, с использованием разработанного универсального зонда и комплекса нутриционной поддержки позволяет добиться улучшения ряда физиологических показателей в раннем и позднем послеоперационном периодах.

8. При использовании сочетанной анестезии выявляется значимое снижение частоты послеоперационных осложнений в сравнении с ТВВА ($p < 0,05$). Величины 3- и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости при применении комбинированной и сочетанной методик были выше, чем в группах ТВВА и ингаляционной анестезии.

9. Сочетанная методика обеспечивает адекватную анестезию, стабильность основных параметров центральной гемодинамики, оптимальные параметры гомеостаза во время операции. В меньшей степени, чем другие технологии вызывает иммуносупрессию, способствует снижению

числа послеоперационных осложнений, увеличению 3- и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости и является методом выбора анестезии у больных со злокачественными новообразованиями органов ЖКТ.

Практические рекомендации

1. Выбор варианта анестезиологического пособия при оперативном вмешательстве по поводу злокачественного новообразования органов ЖКТ целесообразно осуществлять с учетом состояния иммунной системы (клеточное звено и цитокиновая регуляция), вегетативной нервной системы и функции сосудистого эндотелия.

2. При наличии высокого анестезиологического риска рекомендуется использование комбинированных и сочетанных вариантов анестезии, включающие применение изофлюрана или севофлюрана (0,3-0,5 об.% во вдыхаемой смеси) в комбинации с пропофолом (5 мг/кг массы тела в 1 ч) либо сочетание изофлюрана (0,75-1,0 об.%) с эпидуральной блокадой и внутривенным парацетамолом.

3. Использование ингаляционной анестезии изофлюраном в дозе 0,3-0,5 об.% может осуществляться в закрытом контуре.

4. Методика упреждающей аналгезии парацетамолом (внутривенное введение в дозе 1,0-1,5 г со скоростью 10-15 мл/ч) рекомендуется при проведении радикальных оперативных вмешательств в онкохирургической практике при большом объеме вмешательств и высоком риске использования наркотических анальгетиков.

5. Использование методики раннего энтерального питания рекомендуется после проведения оперативных вмешательств на органах ЖКТ с разрывом кишечной трубки посредством применения питательной смеси «Унипит» или ее аналогов и разработанного зонда специальной конструкции.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство / под ред. Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
2. Артемова А.Г. Феномен торможения миграции лейкоцитов крови у морских свинок с гиперчувствительностью замедленного типа к чужеродному тканевому агенту. // Бюл. эксперим.биол. и мед. – 1973, Т.76. – № 10. – С.67-71.
3. Баевский Р.М. К проблеме оценки степени напряжения регуляторных систем организма // Адаптация и проблемы общей патологии. Новосибирск, 1974, т.1. - с.44-48.
4. Барановский А.Ю., Протопопова О.Б. Белково-энергетическая недостаточность у больных пожилого и старческого возраста с гастродуоденальными язвами в послеоперационном периоде // Практическая медицина. – 2014. - №1(77). – С.35-40.
5. Буров И.В. Сочетанная эпидуральная анестезия с ИВЛ при абдоминальных операциях в онкологии: дисс. к.м.н. (14.00.37). – Новосибирск, 2005. – 143 с.
6. Вариабельность сердечного ритма: стандарты измерения, физиологической интерпретации и клинического использования // Вестник аритмологии. 1999. №11. С. 53-78.
7. Гланц С. Медико-биологическая статистика. Пер. с англ. – М., Практика, 1998. – 459 с.
8. Гулшанова С.Ф. Профилактика гнойно-воспалительных осложнений в хирургии рака прямой кишки: дисс. к.м.н. (14.01.17; 14.01.12). – Душанбе, 2015. – 122 с.
9. Гурмиков Б.Н. Раннее энтеральное питание в оптимизации результатов хирургического лечения больных после резекции желудка: дисс. к.м.н. [14.01.17]. – Краснодар, 2013. – 139 с.

10. Жакупов Р.К., Танатаров С.З., Азилханов О.К., Кунанбаева А.Т., Ходжимов О.Т. Сравнительная оценка показателей гемоциркуляций при комбинированном использовании рекофола с ингаляционными анестетиками севофлурана и фторана // Наука и здравоохранение. – Семей, 2010. - №5. - С.117-118.
11. Затеищикова А.А., Затеишиков Д.А. Эндотелиальная регуляция сосудистого тонуса: методы исследования и клиническое значение // Кардиология, 1998, №9, С.68-81.
12. Карпюк В.Б., Черняк Ю.С., Шубич М.Г. Лабораторные критерии оценки NO-синтетазной активности у больных сосудистыми заболеваниями головного мозга // Клиническая лабораторная диагностика, 1998, №8, С.40.
13. Лифшиц В.М., Сидельникова В.И. Биохимические анализы в клинике. Справочник. – М., 2001.
14. Любошевский П. А., Забусов А. В. Влияние регионарной анестезии на метаболические и воспалительные изменения при абдоминальных операциях // Общая реаниматология. 2011. № 2. С. 31–34.
15. Максимов М.О. Особенности лимфогенного метастазирования и хирургическая тактика при проксимальном местнораспространенном раке желудка: автореф. дисс. к.м.н. [14.01.12 – онкология]. – Томск, 2017. – 24 с.
16. Мануйлов А.М., Болоков М.С., Гурмиков Б.Н., Потягайло Е.Г. Влияние раннего энтерального питания на клиническое течение в послеоперационном периоде у больных после резекции желудка // Кубанский научный медицинский вестник. – 2012. - №4 (133). – С.25-29.
17. Махмудов Д.Е. Вплив строків початку ентерального харчування на безпосередні результати хірургічного лікування раку ободової кишки // Клінічна хірургія. – 2015. - №12. – С.12-16.
18. Нагоев Б.С., Оразаев Н.Г. Показатели спонтанной пробы с нитросиним тетразолием у больных гриппом // Терапевтический архив. – 2000. – Т. 72, № 11. – С. 24–27.

19. Наралиев У.Т. Раннее энтеральное питание у больных после гастрэктомии: дисс. к.м.н. [14.00.27]. – Бишкек, 2009. – 114 с.
20. Неймарк М.И., Танатаров С.З. Превентивное парентеральное применение парацетамола при расширенных операциях в онкологической практике // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. - №4. - С.37-39.
21. Неймарк М.И., Танатаров С.З., Адылханов Т.А. Комбинированная ингаляционно-внутривенная анестезия при оперативных вмешательствах у больных злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Том 5 (ХСIII). – С.728-731.
22. Неймарк М.И., Танатаров С.З., Сочетанная анестезия при расширенных оперативных вмешательствах в онкологической практике // Здравсохранение Таджикистана. – 2019. - №1. – С.34-38.
23. Неймарк М.И., Танатаров С.З., Сериккан А.С., Суров М.Ю., Иванченко Е.В., Смаилов Е.Е. Состояние клеточного звена иммунитета у онкологических больных при различных способах интраоперационной анестезии // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием 25-26 июня 2013 г. «Новые методы в онкологической практике». - Барнаул, 2013. – С.217-218.
24. Овечкин А.М. Анестезия и аналгезия в онкологии: чем обусловлен выбор? // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2012. – Т.IV, №2. – С.5-15.
25. Розенко Д.А., Ушакова Н.Д., Димитриади С.Н. Анестезиологическое обеспечение сочетанием многокомпонентной общей анестезии и эпидуральной аналгезии в онкологической практике // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6.; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25729> (дата обращения: 08.03.2019).
26. Салова Е.М. Мониторинг глубины анестезии у нейрохирургических больных: дисс. к.м.н. – М., 2013. – 114 с.

27. Системная и региональная антиноцицептивная защита у хирургических больных. Проблема выбора // Анестезиологи и реаниматология. – 2006. - №4. – С.12-16.

28. Танатаров С.З. BIS-индекс и его вариабельность в определений адекватности комбинированной анестезии // Клиническая медицина Казахстана – Материалы международного конгресса. Астана, 2011. - №3,4 (22,23). – С.377.

29. Танатаров С.З. Ингаляционно-эпидуральная анестезия с использованием внутривенного парацетамола при расширенных операциях // Сборник научных материалов «Здравоохранение Российской Федерации, стран СНГ и Европы» 6-8 июня 2011 г. - Москва, 2011. - С. 121-122.

30. Таңатаров С.З. Кеңейтілген операцияларда парацетамол қолданылатын үйлестірілген жансыздандыру // Анестезиология и реаниматология Казахстана. - Алматы, 2009. - №2(03). - С.42-45.

31. Танатаров С.З. Клинико-экономическая характеристика комбинированной ингаляционно-внутривенной анестезии // Медицина и образование в Сибири [Internet]. - 2012. - №2. – http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=691.

32. Танатаров С.З. Клинико-экономическое обоснование комбинированной анестезии в онкохирургической практике // Вестник НГУ. – 2012. - Том 10. Выпуск 3. – С.175-179.

33. Танатаров С.З. Комбинированная ингаляционно-внутривенная анестезия при онкологических операциях // Consilium. - г. Алматы, 2009. - №3-4 (18). – С.18-20.

34. Танатаров С.З. Оптимизация ингаляционно-эпидуральной анестезии внутривенным парацетамолом при абдоминальных операциях в онкологии // Наука и здравоохранение. – Семей, 2009. - №4. - С.87-89.

35. Танатаров С.З. Особенности использования раннего энтерального зондового питания у онкологических больных, оперированных на органах

желудочно-кишечного тракта // Вестник Авиценны (Паёми Сино). – 2012. - №4(53). - С.66-70.

36. Танатаров С.З. Парентеральное применение парацетамола для совершенствования анестезии в онкохирургии // Вестник Авиценны (Паёми Сино). - 2012. - №2(51). - С.84-87.

37. Танатаров С.З. Превентивная аналгезия в онкохирургии // Медицина и образование в Сибири [Internet]. - 2012. - №1. – <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/abauthors.php?id=608>.

38. Танатаров С.З. Результаты применения комбинированной анестезии с использованием ненаркотических аналгетиков в онкохирургической практике // Казанский медицинский журнал. - 2012. - Том 3 (ХСШ). - С.431-434.

39. Танатаров С.З. Экспериментальный анализ безопасности длительного применения изофлюрана в закрытом контуре // Наука и здравоохранение. – 2019. – Т.21, №2. – С.76-82.

40. Танатаров С.З. Совершенствование анестезии при абдоминальных операциях в онкологии путём парентерального применения парацетамола // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2012. - Том 9 №5. - С. 20-23.

41. Танатаров С.З. Упреждающая аналгезия в онкологии // IX межрегиональная научно-практическая конференция «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии». - 24 февраля 2012 г. – Новосибирск, 2012. - С. 308-309.

42. Танатаров С.З. Форан в сочетании с эпидуральной анестезией с использованием перфалгана при расширенных операциях // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Достижения современной онкологии». 29-30 июня 2010. г. Барнаул, 2010. – С.184-185.

43. Танатаров С.З. Эффективность и безопасность комбинированной анестезии у онкологических больных // IX межрегиональная научно-

практическая конференция «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии» 24 февраля 2012 г. – Новосибирск, 2012. - С.310-312.

44. Танатаров С.З., Алдынгуров Д.К., Тулеутаев М.Е., Кайрашева С.Е., Нургазин М.Т. Ненаркотический анальгетик в комбинированной анестезии при онкологических операциях // Тезисы III Конгресса хирургов Казахстана с международным участием «Инновации в хирургии» / «Вестник хирургии Казахстана» Специальный выпуск. - 2012. - №1. - С.238.

45. Танатаров С.З., Байсалбаева А.С., Туктабаева Р.Р. Профилактика ранних послеоперационных осложнений у больных, оперированных на пищеводе и желудке // Наука и здравоохранение. – Семей, 2012. - №5. - С.152-154.

46. Танатаров С.З., Гарипова А.М., Наурзбаева Л.Т. Комбинированный наркоз (рекофол+севоран) при расширенных оперативных вмешательствах // Сборник научных материалов «Здравоохранение Российской Федерации, стран СНГ и Европы». - 6-8 июня 2011 г. - Москва, 2011. - С.121.

47. Танатаров С.З., Гарипова А.М., Наурзбаева Л.Т., Курмангалиев Т.С., Иванченко Е.В. Особенности динамики BIS-индекса и его вариабельность при анестезии севофлюраном в комбинации с пропофолом // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием 14-15 июня 2011 г. «Инновации в онкологической практике». Барнаул, 2011. – С.374-375.

48. Танатаров С.З., Есболатов Д.А., Шарипов М.С., Кунанбаева А.Т. Опыт ранней экстубации после комбинированной анестезии в онкологии // Материалы научно-практической конференции 22-24 сентября 2009 г. - Семей, 2009. – С.30.

49. Танатаров С.З., Жакупов Р.К. Бекетова Б.Б. Окбенова А.М. Музапарова Р.Н. Предупреждающая анальгезия парацетамолом при хирургических вмешательствах в онкологии // Consilium. - г. Алматы, 2010. - №2 (26). – С.42-44.

50. Танатаров С.З., Жакупов Р.К. Способ комбинированной анестезии
Инновационный патент Комитета по правам интеллектуальной
собственности РК. – Астана, №20778 от 25.11.2008.

51. Танатаров С.З., Жакупов Р.К. Способ комбинированной анестезии
Инновационный патент Комитета по правам интеллектуальной
собственности РК. – Астана, №21677 от 25.06.2009.

52. Танатаров С.З., Жакупов Р.К., Азилханов О.К., Кунанбаева А.Т.,
Ходжимов О.Т. Оптимизация анестезиологической защиты при длительных и
сложных операциях в онкологии // Наука и здравоохранение. – Семей, 2010. -
№5. - С.115-116.

53. Танатаров С.З., Жакупов Р.К., Сандыбаев М.Н., Азилханов О.К.,
Есболатов Д.А., Ходжимов О.Т. Использование комбинаций севофлурана и
резофлурана в абдоминальной хирургии // Медицина. - г. Алматы 2010 №12/102.
– С. 104-105.

54. Танатаров С.З., Жакупов Р.К., Сандыбаев М.Н., Азилханов О.К.,
Ходжимов О.Т., Есболатов Д.А. Комбинированный наркоз с использованием
парацетамола при расширенных операциях // Наука и здравоохранение. –
Семей, 2010. - №3 (том 2). - С.190-191.

55. Танатаров С.З., Жакупов Р.К., Сандыбаев М.Н., Есболатов Д.А.
Ненаркотический анальгетик как компонент комбинированной анестезии //
Онкология и радиология Казахстана – г. Алматы, 2010. – №3-4 (16-17). -
С.163.

56. Танатаров С.З., Жакупов Р.К., Сандыбаев М.Н., Жунусов Г.А.,
Сарманов Д.Б., Астаева А.Б. Комбинированная анестезия на основе севофлурана
и резофлурана при расширенных операциях онкологии // VI Международная
научно-практическая конференция «ЭКОЛОГИЯ. РАДИАЦИЯ. ЗДОРОВЬЕ»
28 августа 2010 г. - г. Семей, 2010. - С.222.

57. Танатаров С.З., Жакупов Р.К., Сандыбаев М.Н., Шарипов М.С.,
Канафин Г.К., Есболатов Д.А. Комбинированная ингаляционно-внутривенная
анестезия при оперативных вмешательствах в онкологической практике //

Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы современной онкологии». 9-10 июня 2009 г. - Барнаул, 2009. – С.274-276.

58. Танатаров С.З., Жакупов Р.К., Сандыбаев М.Н., Шарипов М.С., Канафин Г.К., Есболатов Д.А. Малопоточная анестезия фораном в сочетании с эпидуральной при расширенных онкологических операциях // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы современной онкологии». 9-10 июня 2009 г. - Барнаул, 2009. – С.276-278.

59. Танатаров С.З., Манамбаева З.А., Алдынгуров Д.К., Кайрашева С.Е., Нургазин М.Т. Комбинированная анестезия при расширенных оперативных вмешательствах в онкологии // Тезисы III Конгресса хирургов Казахстана с международным участием «Инновации в хирургии» // Журнал «Вестник хирургии Казахстана» Специальный выпуск. - 2012. - №1. - С.238-239.

60. Танатаров С.З., Манамбаева З.А., Апсаликов Б.А., Жабагин К.Т., Оспанов Е.А. Раннее энтеральное питание онкологических больных и показатели клеточного звена иммунитета в послеоперационном периоде // Материалы XVII Международной научной конференции «Онкология – XXI век» III Итало-российско-испанской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии. XVII Международной научной конференции «Здоровье нации— XXI век». - 6-12 мая 2013 г. - Эльче-Аликанте, Испания, 2013. - С.188-192.

61. Танатаров С.З., Манамбаева З.А., Сеитов М.Н., Куанова Б.К. Комбинированная анестезия при онкогинекологических операциях // Научно-практическая конференция, посвященная 20-летию закрытия Семипалатинского ядерного полигона «Двадцать лет свободы от ядерного оружия» 5 октября 2011 г. - Семей, 2011. - С.69.

62. Танатаров С.З., Музапарова Р.Н., Жунусов Г.А., Иванченко Е.В. Анестезия при расширенных операциях в онкологии // II Международная конференция «Медико-социальная реабилитация населения экологически

неблагоприятных регионов», посвященная 55-летию СГМА. - Семей, 29 августа 2008 г. - С.248.

63. Танатаров С.З., Мусинов Д.Р. Способ комбинированной анестезии. Предварительный патент Комитета по правам интеллектуальной собственности РК. – Астана, №18249 от 26.12.2006.

64. Танатаров С.З., Мусинов Д.Р., Телеуов М.К., Сандыбаев М.Н., Ельчибаев Б.М. Универсальный желудочно-кишечный зонд. Авторское свидетельство Комитета по правам интеллектуальной собственности РК. – Астана, №44420 от 05.01.2004.

65. Танатаров С.З., Неймарк М.И. Комбинированная анестезия (севофлуран+пропофол) в онкохирургии // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. - №4. - С.49-51.

66. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Жакупов Р.К. Влияние различных способов анестезии в онкохирургической практике на показатели иммунитета // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2012. - №12. - С.19-21.

67. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Жакупов Р.К. Состояние клеточного звена иммунитета у онкологических больных, подвергавшихся оперативным вмешательствам, в зависимости от интраоперационной анестезии // Медицина в Кузбассе Том XI №4 2012. С.15-19.

68. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Иванченко Е.В., Сериккан А.С., Суоров М.Ю., Смаилов Е.Е. Показатели фагоцитарных механизмов и цитокиновой регуляции иммунитета у онкологических больных при различных способах анестезии // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «Новые методы в онкологической практике». 25-26 июня 2013 г. - Барнаул, 2013. – С.229-230.

69. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Иванченко Е.В., Якупова Х.Ф., Кунанбаева А.Т. Комбинированная анестезия в хирургии злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта // Материалы Российской

научно-практической конференции с международным участием «Высокие технологии в онкологии». 26-27 июня 2012 г. Барнаул, 2012. – С.256-257.

70. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Тулеутаев М.Е., Кариев А.Ш., Якупова Х.Ф. Фагоцитарные механизмы и цитокиновая регуляция иммунитета при различных способах анестезии в онкохирургической практике // Astana Medical Journal №3(71) 2012. С. 222-225

71. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Черепкова Е.В., Горбатенко А.Е. Сравнительная иммунологическая характеристика ингаляционного и комбинированного наркоза у онкологических больных // Российский онкологический журнал. - 2013. - №1. – С.32-42

72. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Черепкова Е.В., Жакупов Р.К. Содержание активированных лимфоцитов у онкологических больных в зависимости от интраоперационной анестезии [Internet] // Медицина и образование в Сибири. – 2012. – №6. – <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/abauthors.php?id=846>.

73. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Шойхет Я.Н. Сравнительные клинико-экономические показатели ингаляционной и комбинированной анестезии с использованием севофлурана // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. - №1. – С.25-27.

74. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Якупова Х.Ф., Бекетова Б.Б., Кунанбаева А.Т., Иванченко Е.В. Раннее энтеральное зондовое питание у больных со злокачественными новообразованиями после оперативных вмешательств на желудке // VII съезд онкологов и радиологов СНГ. - 5-7 сентября 2012. - Астана, 2012. – С.342.

75. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Якупова Х.Ф., Кайрашева С.Е., Бекетова Б.Б., Иванченко Е.В. Использование внутривенного парацетамола в комплексной периоперационной анестезии у онкологических больных // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ. 5-7 сентября 2012, Астана, 2012. – С.1134.

76. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Якупова Х.Ф., Кариев А.Ш. Влияние различных способов интраоперационной анестезии на состояние клеточного звена иммунитета у онкологических больных // Astana Medical Journal. - 2012. - №3(71). - С.122-125.

77. Танатаров С.З., Нургазин М.Т., Оспанова К.Б., Рымбаева А.С. Внутривенное применение парацетамола при периоперационной анестезии в онкохирургии // Материалы XVII Международной научной конференции «Онкология – XXI век» III Итало-российско-испанской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии. XVII Международной научной конференции «Здоровье нации— XXI век». - 6-12 мая 2013 г. - Эльче-Аликанте, Испания, 2013. - С.260-262.

78. Танатаров С.З., Сандыбаев М.Н., Алдынгуров Д.К., Кайрашева С.Е., Есболатов Д.А. Ингаляционно-внутривенная анестезия при расширенных онкологических операциях // Тезисы III Конгресса хирургов Казахстана с международным участием «Инновации в хирургии» Журнал «Вестник хирургии Казахстана» Специальный выпуск. - 2012. - №1. - С.237-238.

79. Танатаров С.З., Сандыбаев М.Н., Манамбаева З.А., Якупова Х.Ф., Кунанбаева А.Т., Гарипова А.М., Курмангалиев Т.С. Комплексная анестезия при оперативных вмешательствах в онкологической практике // VII Международная научно-практическая конференция «Экология. Радиация. Здоровье» 27 августа 2011 г. - Семей, 2011. - С.283.

80. Танатаров С.З., Сандыбаев М.Н., Шарипов М.С., Есболатов Д.А. Комбинированная анестезия при онкогинекологических операциях путем применения рекофола в комбинации с изофлураном // Анестезиология и реаниматология Казахстана. - Алматы, 2008. - №1(01). - С.77-78.

81. Танатаров С.З., Тулеутаев М.Е., Манамбаева З.А., Якупова Х.Ф., Кунанбаева А.Т., Гарипова А.М., Курмангалиев Т.С. Комбинированная анестезия с использованием ненаркотических анальгетиков в онкохирургии // VII Международная научно-практическая конференция «Экология. Радиация. Здоровье» 27 августа 2011 г. - Семей, 2011. - С.282.

82. Танатаров С.З., Шарипов М.С., Есболатов Д.А., Кунанбаева А.Т. Ингаляционно-внутривенная анестезия в онкологической практике // Материалы научно-практической конференции 22-24 сентября. Семей, 2009 – С.29.
83. Танатаров С.З., Шойхет Я.Н., Неймарк М.И., Нурзбаева Л.Т. Фармако-экономические показатели ингаляционной анестезии при оперативных вмешательствах у больных с новообразованиями // Клиническая медицина Казахстана – Материалы международного конгресса. - Астана, 2011. – №3,4 (22,23). - С.102-103.
84. Тодоров И. Клинические лабораторные исследования в педиатрии. София, 1963, 4 изд., С.382.
85. Чебанов К.О., Баранов И.В., Новиков С.П., Олефир Ю.И., Гришко С.А., Василишин А.В., Карась Р.К. Оптимизация анестезиологического обеспечения пери- и послеоперационного периода при хирургическом лечении колоректального рака // Morphologia. - 2015. - Т.9, №2. - С.85-90.
86. Шин А.Р., Горобец Е.С., Джабиева А.А., Лабутин Ю.А. Мультимодальная комбинированная анестезия при онкологических операциях на печени // Вестник интенсивной терапии, 2008. - №3. – С.74-79.
87. Юлдошев Р.З. Хирургическое лечение некоторых распространенных и осложненных форм рака желудка: автореф. дисс. д.м.н. – Бишкек, 2010. – 43 с.
88. Abbas A.E. Surgical Management of Lung Cancer: History, Evolution, and Modern Advances // Curr Oncol Rep. – 2018. – Vol.13;20(12). – P.98.
89. Accurso A., Rocco N., Della Corte G.A., Accardo G., Reale P., Salerno C., Maresca A., De Simone G. Breast Cancer Surgery Under General Anesthesia: Is it Really Worth it? // Breast J. – 2017. – Vol.23(4). – P.492-494.
90. Ahrens J, Leffler A. Update on the pharmacology and effects of local anesthetics // Anaesthesist. – 2014. – Vol.63(5). – P.376-386.

91. Allum W., Lordick F., Alsina M. et al. ECCO essential requirements for quality cancer care: Oesophageal and gastric cancer // *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018. – Vol.122. – P.179-193.
92. Amin A., Lane J.S. The future of anesthesia for interventional radiology // *Curr Opin Anaesthesiol*. – 2018. – Vol.31(4). – P.469-472.
93. Anders M.W. Formation and toxicity of anesthetic degradation products // *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. – 2005. – Vol.45. – P.147-176.
94. Andersen B.L., Farrar W.B., Golden-Kreutz D. et al. Stress and immune responses after surgical treatment for regional breast cancer // *J Natl Cancer Inst*. – 1998. – Vol.90. – P.30-36.
95. Ariadel Cobo D., Pereira Cunill J.L., Socas Macías M. et al. Short bowel syndrome and nutritional enteral // *Nutr Hosp*. – 2015. – Vol.32(6). – P.2958-2960.
96. Artru A. Renal Effects of Sevoflurane During Conditions of Possible Increased Risk // *J Clin Anesth*. – 1998. – Vol.10. – P.531-538.
97. Arvelo F., Sojo F., Cotte C. Cancer and the metastatic substrate // *Ecancermedicalsecience*. – 2016. – Vol.10. – P.701.
98. Azma T., Tuluc F., Ito T., Aoyama-Mani C., Kawahito S., Kinoshita H. Mechanisms of action of anesthetics for the modulation of perioperative thrombosis: evidence for immune mechanisms from basic and clinical studies // *Curr Pharm Des*. – 2014. – Vol.20(36). – P.5779-5793.
99. Baker M., Ronnenberg W., Ruzicka S. et al. Inhibitory Effects of Deuterium Substitution on the Metabolism of Sevoflurane by the Rat // *Drug Metab Dispos*. – 1993. – Vol.21. – P.1170-1171.
100. Barile A., La Marra A., Arrigoni F. et al. Anaesthetics, steroids and platelet-rich plasma (PRP) in ultrasound-guided musculoskeletal procedures // *Br J Radiol*. – 2016. – Vol.89(1065). – P.20150355.
101. Barrett M., Demehri F.R., Teitelbaum D.H. Intestine, immunity, and parenteral nutrition in an era of preferred enteral feeding // *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. – 2015. – Vol.18(5). – P.496-500.

102. Barzoi G., Carluccio S., Bianchi B., Vassia S., Colucci G., Mangiante G.L. Morphine plus bupivacaine vs. morphine peridural analgesia in abdominal surgery: the effects on postoperative course in major hepatobiliary surgery // *HPB Surg.* – 2000. – Vol.11(6). – P.393-399.
103. Beilin B., Martin F.C., Shavit Y., Gale R.P., Liebeskind J.C. Suppression of natural killer cell activity by high-dose narcotic anesthesia in rats // *Brain Behav Immun.* – 1989. – Vol.3. – P.129–137.
104. Beilin B., Shavit Y., Hart J. et al. Effects of anesthesia based on large versus small doses of fentanyl on natural killer cell cytotoxicity in the perioperative period // *Anesth Analg.* – 1996. – Vol. 82. – P.492–497.
105. Ben-David B. Anaesthesia in Cancer Surgery: Can it Affect Cancer Survival? // *Curr Clin Pharmacol.* – 2016. – Vol.11(1). – P.4-20.
106. Ben-Eliyahu S., Page G.G., Yirmiya R., Shakhar G. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity // *Int J Cancer.* – 1999. – Vol.80. – P.880-888.
107. Benish M.B.I., Goldfarb Y., Levi B., Avraham R., Raz A., Ben-Eliyahu S. Perioperative use of beta-blockers and COX-2 inhibitors may improve immune competence and reduce the risk of tumor metastasis // *Ann Surg Oncol.* – 2009. – Vol. 15. – P.11.
108. Berkasova I.V., Vereshchagin E.I., Chikinev Iu.V., Drobiazgin E.A. Nutrition support: essential component of preoperative preparation for surgery of the esophagus // *Vestn Khir Im I I Grek.* – 2012. – Vol.171(5). – P.65-68.
109. Biki B., Mascha E., Moriarty D.C., Fitzpatrick J.M., Sessler D.I., Buggy D.J. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis // *Anesthesiology.* – 2008. – Vol.109. – P.180–187.
110. Biskup E., Cai F., Vetter M., Marsch S. Oncological patients in the intensive care unit: prognosis, decision-making, therapies and end-of-life care // *Swiss Med Wkly.* – 2017. – Vol.147. – P.w14481.

111. Bito H., Ikeda K. Renal and Hepatic Function in Surgical Patients After Low-Flow Sevoflurane or Isoflurane Anesthesia // *Anesth Analg.* – 1996. – Vol.82. – P.173-176.
112. Bito H., Ikeda K. Closed-Circuit Anesthesia with Sevoflurane in Humans // *Anesthesiology.* – 1994. – Vol.80(1). – P.71-76.
113. Blajchman M.A. Transfusion-associated immunomodulation and universal white cell reduction: are we putting the cart before the horse? // *Transfusion.* – 1999. – Vol.39. – P.665-670.
114. Boonmak P., Boonmak S., Pattanittum P. High initial concentration versus low initial concentration sevoflurane for inhalational induction of anaesthesia // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol.29;(6): CD006837.
115. Bos E.M.E., Hollmann M.W., Lirk P. Safety and efficacy of epidural analgesia // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2017. – Vol.30(6). – P.736-742.
116. Bovill J.G. Inhalation anaesthesia: from diethyl ether to xenon // *Handb Exp Pharmacol.* – 2008. – Vol.182. – P.121-142.
117. Brand J.M., Kirchner H., Poppe C., Schmucker P. The effects of general anesthesia on human peripheral immune cell distribution and cytokine production // *Clin Immunol Immunopathol.* – 1997. – Vol.83. – P.190–194.
118. Breivik H., Norum H.M. Regional analgesia--risks and benefits // *Tidsskr Nor Laegeforen.* – 2010. – Vol.130(4). – P.392-397.
119. Brioni J.D., Moreland R.B. American Urological Association - 95th annual meeting // *IDrugs.* – 2000. – Vol.3(7). – P.762-765.
120. Brioni J.D., Varughese S., Ahmed R., Bein B. A clinical review of inhalation anesthesia with sevoflurane: from early research to emerging topics // *J Anesth.* – 2017. – Vol.31(5). – P.764-778.
121. Brittenden J., Heys S.D., Ross J., Eremin O. Natural killer cells and cancer // *Cancer.* – 1996. – Vol. 77. – P.1226-1243.
122. Buggy D.J., Smith G. Epidural anaesthesia and analgesia: better outcome after major surgery? Growing evidence suggests so // *Br Med J.* – 1999. – Vol.319. – P.530–531.

123. Büttner B, Mansur A, Bauer M, Hinz J, Bergmann I. Unilateral spinal anesthesia : Literature review and recommendations // *Anaesthesist*. – 2016. – Vol.65(11). – P.847-865.

124. Cali Cassi L., Biffoli F., Francesconi D., Petrella G., Buonomo O. Anesthesia and analgesia in breast surgery: the benefits of peripheral nerve block // *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. – 2017. – Vol.21(6). – P.1341-1345.

125. Capdevila X., Barthelet Y., Biboulet P., Ryckwaert Y., Rubenovitch J., d'Athis F. Effects of perioperative analgesic technique on the surgical outcome and duration of rehabilitation after major knee surgery // *Anesthesiology*. – 1999. – Vol.91. – P.8-15.

126. Cata J.P. Outcomes of regional anesthesia in cancer patients // *Curr Opin Anaesthesiol*. – 2018. – Vol.31(5). – P.593-600.

127. Cata J.P., Lasala J., Mena G.E., Mehran J.R. Anesthetic Considerations for Mediastinal Staging Procedures for Lung Cancer // *J Cardiothorac Vasc Anesth*. – 2018. – Vol.32(2). – P.893-900.

128. Celermajer D., Sorensen K.E., Gooch V.M. et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis // *Lancet*. – 1992. – Vol.340. – P.1111-1115.

129. Chen Q., Feng X., Ni L., Tian H., Li G., Jiang J., Li N., Li J. Effects of perioperative intestinal microecological treatment on postoperative complications and gastrointestinal function in patients with refractory functional constipation // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. – 2017. – Vol.20(12). – P.1365-1369.

130. Chen W., Zhang Z., Xiong M. et al. Early enteral nutrition after total gastrectomy for gastric cancer // *Asia Pac J Clin Nutr*. – 2014. – Vol.23(4). – P.607-611.

131. Cheng G.S., Ilfeld B.M. A review of postoperative analgesia for breast cancer surgery // *Pain Manag*. – 2016. – Vol.6(6). – P.603-618.

132. Cho J.S., Lee M.H., Kim S.I., Park S., Park H.S., Oh E., Lee J.H., Koo B.N. The Effects of Perioperative Anesthesia and Analgesia on Immune Function

in Patients Undergoing Breast Cancer Resection: A Prospective Randomized Study // Int J Med Sci. – 2017. – Vol.14(10). – P.970-976.

133. Coffey J.C., Wang J.H., Smith M.J., Bouchier-Hayes D., Cotter T.G., Redmond H.P. Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost // Lancet Oncol. – 2003. – Vol.4. – P.760–768.

134. Colozza M., Azambuja E., Cardoso F., Sotiriou C., Larsimont D., Piccart M.J. Proliferative markers as prognostic and predictive tools in early breast cancer: where are we now? // Ann Oncol. – 2005. – Vol.16. – P.1723-1739.

135. Cox F., Cousins A. Thoracic paravertebral block (PVB) analgesia // J Perioper Pract. – 2008. – Vol.18(11). – P.491-496.

136. De Hert S., Moerman A. Sevoflurane // F1000Res. – 2015. – Vol.25;4(F1000 Faculty Rev). – P.626.

137. Deegan C.A., Murray D., Doran P., Ecimovic P., Moriarty D.C., Buggy D.J. Effect of anaesthetic technique on oestrogen receptor-negative breast cancer cell function in vitro // Br J Anaesth. – 2009. – Vol.103. – P.685-690.

138. D'Ercole F., Arora H., Kumar P.A. Paravertebral Block for Thoracic Surgery // J Cardiothorac Vasc Anesth. – 2018. – Vol.32(2) . –P.915-927.

139. Diamond S.J., Omer E., Kiraly L. In Search of the Ideal Promotility Agent: Optimal Use of Currently Available Promotility Agents for Nutrition Therapy of the Critically Ill Patient // Curr Gastroenterol Rep. – 2017. – Vol.19(12). – P.63.

140. Doger C., Kahveci K., Ornek D., But A., Aksoy M., Gokcinar D., Katar D. Effects of Low-Flow Sevoflurane Anesthesia on Pulmonary Functions in Patients Undergoing Laparoscopic Abdominal Surgery.Biomed Res Int. – 2016. – Vol.2016. – P.3068467.

141. Dubowitz J.A., Sloan E.K., Riedel B.J. Implicating anaesthesia and the perioperative period in cancer recurrence and metastasis // Clin Exp Metastasis. – 2018. – Vol.35(4). – P.347-358.

142. Edgington T.L., Maani C.V. Sevoflurane. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2019 Jan-2018 Dec 3.

143. Eger E.I., Eisenkraft J.B., Weiskopf R.B. The Pharmacology of Inhaled Anesthetics. - USA: Springer-Verlag; 2003. – 477 p.
144. El-Boghdadly K., Chin K.J. Local anesthetic systemic toxicity: Continuing Professional Development // Can J Anaesth. – 2016. – Vol.63(3). – P.330-349.
145. Eroğlu M., Kokulu S., Koca H.B., Demirboğan M.E., Baki E.D., Özcan Ö. The effects of general and spinal anesthesia on systemic inflammatory response in patients undergoing total knee arthroplasty // Eklem Hastalik Cerrahisi. – 2016. – Vol.27(3). – P.153-159.
146. Exadaktylos A.K., Buggy D.J., Moriarty D.C., Mascha E., Sessler D.I. Can anesthetic technique for primary breast cancer surgery affect recurrence or metastasis? // Anesthesiology. – 2006. – Vol.105. – P.660-664.
147. Farooqui M., Li Y., Rogers T. et al. COX-2 inhibitor celecoxib prevents chronic morphine-induced promotion of angiogenesis, tumour growth, metastasis and mortality, without compromising analgesia // Br J Cancer. – 2007. – Vol.97. – P.1523–1531.
148. Feigenbaum H. Echocardiography, 4th edn, Philadelphia: Lea and Febiger, 1986. – 797 p.
149. Filippiadis D., Tutton S., Kelekis A. Pain management: The rising role of interventional oncology // Diagn Interv Imaging. – 2017. – Vol.98(9). – P.627-634.
150. Fleischmann E., Lenhardt R., Kurz A. et al. Nitrous oxide and risk of surgical wound infection: a randomised trial // Lancet. – 2005. – Vol.366. – Vol.1101–1107.
151. Fleischmann E., Schlemitz K., Dalton J.E. et al. Nitrous Oxide may not increase the risk of cancer recurrence after colorectal surgery: a follow-up of a randomized controlled trial // BMC Anesthesiol. – 2009. – Vol. 9. – P.9.
152. Forget P., Cata J. Stable anesthesia with alternative to opioids: Are ketamine and magnesium helpful in stabilizing hemodynamics during surgery? A

systematic review and meta-analyses of randomized controlled trials // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. – 2017. – Vol.31(4). – P.523-531.

153. Freise H., Lauer S., Konietzny E. et al. Hepatic effects of thoracic epidural analgesia in experimental severe acute pancreatitis // Anesthesiology. – 2009. – Vol.111. – P.1249-1256.

154. Frink E., Ghantous H., Malan T. et al. Plasma Inorganic Fluoride With Sevoflurane Anesthesia: Correlation With Indices of Hepatic and Renal Function // Anesth Analg. – 1992. – Vol.74(2). – P.231-235.

155. Frink E., Green W., Brown E. et al. Compound A Concentrations During Sevoflurane Anesthesia in Children // Anesthesiology. – 1996. – Vol.84(3). – P.566-571.

156. Frink E., Malan P., Morgan S., et al. Quantification of the Degradation Products of Sevoflurane in Two CO₂ Absorbants During Low-Flow Anesthesia in Surgical Patients // Anesthesiology. – 1992. – Vol.77. – P.1064-1069.

157. Frink E., Malan T., Isner R. et al. Renal Concentrating Function With Prolonged Sevoflurane or Enflurane Anesthesia in Volunteers // Anesthesiology. – 1994. – Vol.80. – P.1019-1025.

158. Gabriel R.A., Ilfeld B.M. Novel Methodologies in Regional Anesthesia for Knee Arthroplasty // Anesthesiol Clin. – 2018. – Vol.36(3). – P.387-401.

159. Gagné S., McIsaac D.I. Modifiable risk factors for patients undergoing lung cancer surgery and their optimization: a review // J Thorac Dis. – 2018. – Vol.10(Suppl 32). – P.S3761-S3772.

160. Garcia-Lora A., Algarra I., Gaforio J.J. al. Immunoselection by T lymphocytes generates repeated MHC class I-deficient metastatic tumor variants // Int J Cancer. – 2001. – Vol.91. – P.109–119.

161. Garla P., Waitzberg D.L., Tesser A. Nutritional Therapy in Gastrointestinal Cancers // Gastroenterol Clin North Am. – 2018. – Vol.47(1). – P.231-242.

162. Gaspani L., Bianchi M., Limiroli E. et al. The analgesic drug tramadol prevents the effect of surgery on natural killer cell activity and metastatic colonization in rats // *J Neuroimmunol.* – 2002. – Vol.129. – P.18–24.
163. Gentz B.A., Malan T.P. Jr. Renal toxicity with sevoflurane: a storm in a teacup? // *Drugs.* – 2001. – Vol.61(15). – P.2155-2162.
164. Ghimenti S., Di Francesco F., Onor M. et al. Post-operative elimination of sevoflurane anesthetic and hexafluoroisopropanol metabolite in exhaled breath: pharmacokinetic models for assessing liver function. // *J Breath Res.* – 2013. – Vol.7(3). – P.036001.
165. Gonsowski, C., Laster, M., Eger, E. et al. Toxicity of Compound A in Rats. // *Anesthesiology.* – 1994. – Vol.80(3). – P.556-565.
166. Goswami U, Babbar S, Tiwari S. Comparative evaluation of the effects of propofol and sevoflurane on cognitive function and memory in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: a randomised prospective study. // *Indian J Anaesth.* – 2015. – Vol.59(3). – P.150–155.
167. Grandhi RK, Lee S, Abd-Elsayed A. The Relationship Between Regional Anesthesia and Cancer: A Metaanalysis. // *Ochsner J.* – 2017. – Vol.17(4). – P.345-361.
168. Griffin JF, Poruk KE, Wolfgang CL. Pancreatic cancer surgery: past, present, and future. // *Chin J Cancer Res.* – 2015. – Vol.27(4). – P.332-348.
169. Groudine, S., Fragen, R., Kharasch, E., et al. Comparison of Renal Function Following Anesthesia with Low-Flow Sevoflurane and Isoflurane. // *J Clin Anesth.* – 1999. – Vol.11(3). – P.201-7.
170. Guay J. General anaesthesia does not contribute to long-term post-operative cognitive dysfunction in adults: a meta-analysis. // *Indian J Anaesth.* – 2011. – Vol.55(4). – P.358–363.
171. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. // *Cancer Res.* – 2002. – Vol.62. – P.4491–4498

172. Gustafsson UO, Scott MJ, Hubner M. et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colorectal Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations: 2018. // World J Surg. – 2019. – Vol.43(3). – P.659-695.
173. Halothane. Drugs and Lactation Database (LactMed) [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006.
174. Han H, Pan M, Tao Y. et al. Early Enteral Nutrition is Associated with Faster Post-Esophagectomy Recovery in Chinese Esophageal Cancer Patients: A Retrospective Cohort Study. // Nutr Cancer. – 2018. – Vol.70(2). – P.221-228.
175. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. // Cell. –2000. – Vol.100. – P.57-70.
176. Harris RE., Beebe-Donk J., Alshafie G.A. Reduction in the risk of human breast cancer by selective cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors. // BMC Cancer. – 2006. – Vol.6. – P.27
177. Hemmerling TM. Pain management in abdominal surgery // Langenbecks Arch Surg. – 2018. – Vol.403(7). – P.791-803.
178. Hendrickx JF, De Wolf A. Special aspects of pharmacokinetics of inhalation anesthesia. // Handb Exp Pharmacol. – 2008. – Vol.182. – P.159-186.
179. Herbert G., Perry R., Andersen H.K., et al. Early enteral nutrition within 24 hours of lower gastrointestinal surgery versus later commencement for length of hospital stay and postoperative complications // Cochrane Database Syst Rev. – 2018. – Vol.10. - CD004080.
180. Hladovec J. Circulating endothelial cells as a sign of vessel wall lesions // Physiol Bohemoslov. - 1978. - Vol.27, №2. – P.140-144.
181. Horlocker TT, Vandermeulen E, Kopp SL, Gogarten W, Leffert LR, Benzon HT. Regional Anesthesia in the Patient Receiving Antithrombotic or Thrombolytic Therapy: American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Evidence-Based Guidelines (Fourth Edition) // Reg Anesth Pain Med. – 2018. – Vol.43(3). – P.263-309.

182. Huang D, Sun Z, Huang J, Shen Z. Early enteral nutrition in combination with parenteral nutrition in elderly patients after surgery due to gastrointestinal cancer. // *Int J Clin Exp Med.* – 2015. – Vol.8(8). P.13937-13945.
183. Huhmann M.B., Cunningham R.S. Importance of nutritional screening in treatment of cancer related weight loss. // *Lancet Oncol.* – 2005. – Vol.6. – P.334–343.
184. Huitink J.M, Teoh W.H. Current cancer therapies - a guide for perioperative physicians. // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2013. – Vol.27(4). – P.481-492.
185. Imbriani M, Zadra P, Negri S, et al. Biological monitoring of occupational exposure to sevoflurane. // *Med Lav.* – 2001. – Vol.92(3). – P.173-80.
186. Ismail A., Abushouk A.I., Bekhet A.H. et al. Regional versus local anesthesia for arteriovenous fistula creation in end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis. // *J Vasc Access.* – 2017. – Vol.18(3). – P.177-184.
187. Iyer R., Anders M. Cysteine Conjugate.-Lyase-Dependent Biotransformation of the Cysteine SConjugates of the Sevoflurane Degradation Product Compound A in Human, Non-Human Primate, and Rat Kidney Cytosol and Mitochondria // *Anesthesiology.* – 1996. – Vol.85(6). – P.1454-1461.
188. Jemal A, Siegel R., Ward E. et al.. Cancer statistics, 2009. // *CA Cancer J Clin.* – 2009. – Vol.59. – P.225-49.
189. Jiang W, Lv X, Xu X, et al.. Early enteral nutrition for upper digestive tract malformation in neonate // *Asia Pac J Clin Nutr.* – 2015. – Vol.24(1). – P.38-43.
190. Jiang X.H., Li N., Li J.S. Intestinal permeability in patients after surgical trauma and effect of enteral nutrition versus parenteral nutrition // *World J. Gastroenterol.* – 2003. – Vol.9. – P.1878-1880.
191. Jiao B, Yang C, Huang NN, Yang N, Wei J, Xu H. Relationship between Volatile Anesthetics and Tumor Progression: Unveiling the Mystery. // *Curr Med Sci.* – 2018. – Vol.38(6). – P.962-967.

192. Jin F, Li Z, Tan WF, Ma H, Li XQ, Lu HW. Preoperative versus postoperative ultrasound-guided rectus sheath block for improving pain, sleep quality and cytokine levels in patients with open midline incisions undergoing transabdominal gynecological surgery: a randomized-controlled trial. // *BMC Anesthesiol.* – 2018. – Vol.18(1). – P.19.
193. Jínek T, Adamčík L, Vrba R, Duda M, Škrovina M. Risk factors and post-operative complications after gastrectomy for cancer. // *Rozhl Chir.* – 2018. – Vol.97(8). – P.384-393.
194. Juneja R. Opioids and cancer recurrence. // *Curr Opin Support Palliat Care.* – 2014. – Vol.8(2). – P.91-101.
195. Kandel L., Laster M., Eger E., et al. Nephrotoxicity in Rats Undergoing a One-Hour Exposure to Compound A. // *Anesth Analg.* – 1995. – Vol.81. – P.559-563.
196. Katzav S, Shapiro J, Segal S, Feldman M. General anesthesia during excision of a mouse tumor accelerates postsurgical growth of metastases by suppression of natural killer cell activity. // *Israel J Med Sci.* – 1986. – Vol.22. – P.339–345
197. Kaushal M, Rubin RE, Kaye AD, Gritsenko K. Anticoagulation and Neuraxial/Peripheral Anesthesia. // *Anesthesiol Clin.* – 2017. – Vol.35(2). – P.e21-e39.
198. Keijzer C, Perez RS, de Lange JJ. Compound A and carbon monoxide production from sevoflurane and seven different types of carbon dioxide absorbent in a patient model. // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2007. – Vol.51(1). – P.31-37.
199. Keller, K., Callan, C., Prokocimer, P. et al. Inhalation Toxicity Study of a Haloalkene Degradant of Sevoflurane, Compound A (PIFE), in Sprague-Dawley Rats. // *Anesthesiology.* – 1995. – Vol.83(6). – P.1220-1232.
200. Kharasch E.D., Powers K.M., Artru A.A. Comparison of Amsorb, sodalime, and Baralyme degradation of volatile anesthetics and formation of carbon monoxide and compound a in swine in vivo // *Anesthesiology.* – 2002. – Vol.96(1). – P.173-82.

201. Kharasch E.D., Thorning D., Garton K. et al. Role of renal cysteine conjugate beta-lyase in the mechanism of compound A nephrotoxicity in rats // *Anesthesiology*. – 1997. – Vol.86. – P.160–171.
202. Kharasch E.D. Biotransformation of sevoflurane // *Anesth Analg.* – 1995. – Vol.81(6 Suppl):S
203. Kim R. Anesthetic technique and cancer recurrence in oncologic surgery: unraveling the puzzle // *Cancer Metastasis Rev.* – 2017. – Vol.36(1). – P.159-177.
204. Kim R. Effects of surgery and anesthetic choice on immunosuppression and cancer recurrence. // *J Transl Med.* – 2018. – Vol.18. – P.16(1):8.
205. Kitano H, Kirsch JR, Hurn PD, Murphy SJ. Inhalational anesthetics as neuroprotectants or chemical preconditioning agents in ischemic brain // *J Cereb Blood Flow Metab.* – 2007. – Vol.27(6). – P.1108–1128.
206. Knolle E., Heinze G., Gilly H. Carbon monoxide formation in dry soda lime is prolonged at low gas flow // *Anesth Analg.* – 2001. – Vol.93(2). – P.488-493
207. Kolomachenko V.I. C-reactive protein level in plasma and drainage blood depends on the method of anaesthesia and post-operative analgesia after hip surgery // *Anaesthesiol Intensive Ther.* – 2018. – Vol.50(2). – P.117-121.
208. Kondoh K., Atiba A., Nagase K. et al. Performance of a new carbon dioxide absorbent, Yabashi lime® as compared to conventional carbon dioxide absorbent during sevoflurane anesthesia // *J Med Sci.* – 2015. – Vol.77(8). – P.961-965.
209. Konishi T., Shiozaki A., Fujiwara H. et al. Comparison of Feeding Jejunostomy via Gastric Tube Versus Jejunum After Esophageal Cancer Surgery. // *Anticancer Res.* – 2018. – Vol.38(8). – P.4941-4945.
210. Kurita G.P., Lundström S., Sjøgren P. et al. Renal function and symptoms/adverse effects in treated patients with cancer // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2015. – Vol.59(8). – P.1049-1059.
211. Lacy A.M., Garcia-Valdecasas J.C., Delgado S. et al. Laparoscopyassisted colectomy versus open colectomy for treatment of non-

metastatic colon cancer: a randomised trial // Lancet. – 2002. – Vol.359. P.2224–2229.

212. Langley R.R., Fidler I.J. Tumor cell-organ microenvironment interactions in the pathogenesis of cancer metastasis. // Endocr Rev. – 2007. – Vol.28. – P.297–321.

213. Lappas B.M., Patel D., Kumpf V. et al. Parenteral Nutrition: Indications, Access, and Complications // Gastroenterol Clin North Am. – 2018. – Vol.47(1). – P.39-59.

214. Lash L.H., Putt D.A., Zalups .RK. Biochemical and functional characteristics of cultured renal epithelial cells from uninephrectomized rats: factors influencing nephrotoxicity // J Pharmacol Exp Ther. – 2001. – Vol.296(2). – P.243-251.

215. Lee R.M.H, Foot B., Eke T. Posterior capsule rupture rate with akinetic and kinetic block anesthetic techniques // J Cataract Refract Surg. – 2013. – Vol.39(1). – P.128-131.

216. Leffert L.R., Dubois H.M., Butwick A.J. et al. Neuraxial Anesthesia in Obstetric Patients Receiving Thromboprophylaxis With Unfractionated or Low-Molecular-Weight Heparin: A Systematic Review of Spinal Epidural Hematoma. // Anesth Analg. – 2017. – Vol.125(1). – P.223-231.

217. Li J.M., Shao J.L., Zeng W.J., Liang R.B. General/epidural anesthesia in combination preserves NK cell activity and affects cytokine response in cervical carcinoma patients undergoing radical resection: a cohort prospective study. // Eur J Gynaecol Oncol. – 2015. – Vol.36(6). – P.703-707.

218. Li N.M., Liu F., Lv F.Y., Zhang Q.W. Influencing factors and interventional strategies for early enteral nutrition after gastric carcinoma surgery // J Cancer Res Ther. – 2016. – Vol.12(2). – P.689-692.

219. Lipov E., Kelzenberg B. Sympathetic system modulation to treat post-traumatic stress disorder (PTSD): a review of clinical evidence and neurobiology // J Affect Disord. – 2012. – Vol.142(1-3). – P.1-5.

220. Lipov E., Ritchie E.C. A review of the use of stellate ganglion block in the treatment of PTSD // *Curr Psychiatry Rep.* – 2015. – Vol.17(8). – P.599.
221. Liu Y., Xue X. Systematic review of peri-operative nutritional support for patients undergoing hepatobiliary surgery // *Hepatobiliary Surg Nutr.* – 2015. – Vol.4(5). – P.304-312.
222. Ljungqvist O., Scott M., Fearon K.C. Enhanced Recovery After Surgery: A Review // *JAMA Surg.* – 2017. – Vol.152(3). – P.292-298.
223. Lopes C.M., Franks N.P, Lieb W.R. Actions of general anaesthetics and arachidonic pathway inhibitors on K⁺ currents activated by volatile anaesthetics and FMRamide in molluscan neurones // *Br J Pharmacol.* – 1998. – Vol.125(2). – P.309-318.
224. Lopes L.P., Menezes T.M., Toledo D.O. et al. Early oral feeding post-upper gastrointestinal tract resection and primary anastomosis in oncology // *Arq Bras Cir Dig.* – 2018. – Vol.31(1). – P.e1359.
225. López-Soto A, Gonzalez S, Smyth MJ, Galluzzi L. Cancer Cell. // *Control of Metastasis by NK Cells.* – 2017. – Vol.32(2). – P.135-154.
226. Luger T.J., Kammerlander C., Gosch M. et al. Neuroaxial versus general anaesthesia in geriatric patients for hip fracture surgery: does it matter? // *Osteoporos Int* – 2010. – Vol.21. – P.S555-S572.
227. Mammoto T., Higashiyama S., Mukai M. et al. Infiltration anesthetic lidocaine inhibits cancer cell invasion by modulating ectodomain shedding of heparin-binding epidermal growth factor-like growth factor (HB-EGF) // *J Cell Physiol.* – 2002. – Vol.192. – P.351–358.
228. Mansi J.L., Gogas H., Bliss J.M. et al. Outcome of primary-breast-cancer patients with micrometastases: a long-term follow-up study. // *Lancet.* – 1999. – Vol.354. – P.197–202.
229. Marchertiene I. Regional anesthesia for patients with cardiac diseases. // *Medicina (Kaunas).* – 2003. – Vol.39(8). – P.721-729.
230. Marik P.E. Enteral nutrition in the critically ill: myths and misconceptions // *Crit Care Med.* – 2014. – Vol.42(4). – P.962-969.

231. Markovic S.N., Knight P.R., Murasko D.M. Inhibition of interferon stimulation of natural killer cell activity in mice anesthetized with halothane or isoflurane // *Anesthesiology*. – 1993. – Vol.78. – P.700–706
232. Martin F, Martinez V, Mazoit JX, et al. Antiinflammatory effect of peripheral nerve blocks after knee surgery: clinical and biologic evaluation // *Anesthesiology*. – 2008. – Vol.109. – P.484-490.
233. Martinsson T. Ropivacaine inhibits serum-induced proliferation of colon adenocarcinoma cells in vitro. // *J Pharmacol Exp Ther*. – 1999. – Vol.288. – P.660–664
234. Matsuoka M., Iijima S. Sequential Post-Operative Nutrition Care at Home for Patients Receiving Surgical Treatment for Esophageal Cancer // *Gan To Kagaku Ryoho*. – 2016. – Vol.43(Suppl 1). – P.57-59.
235. Mazze R., Friedman M., Delgado-Herrera et al. Renal Toxicity of Compound A Plus Sevoflurane Compared with Isoflurane in Non-Human Primates // *Anesthesiology*. – 1998. – Vol.89(3A). – P.A490.
236. Mchaourab A., Arain S.R., Ebert T.J. Lack of degradation of sevoflurane by a new carbon dioxide absorbent in humans. // *Anesthesiology*. – 2001. – Vol.94(6). – P.1007-1009.
237. Melamed R, Bar-Yosef S, Shakhar G, et al. Suppression of natural killer cell activity and promotion of tumor metastasis by ketamine, thiopental, and halothane, but not by propofol: mediating mechanisms and prophylactic measures. // *Anesth Analg*. – 2003. – Vol.97. – P.1331–1339.
238. Mentegazzi F., Danelli G., Ghisi D. et al. Locoregional anesthesia and coagulation // *Minerva Anestesiol*. – 2005. – Vol.71(9). – P.497-499.
239. Mercadante S., Klepstad P., Kurita G.P.; European Palliative Care Research Collaborative (EPCRC). Sympathetic blocks for visceral cancer pain management: A systematic review and EAPC recommendations // *Crit Rev Oncol Hematol*. – 2015. – Vol.96(3). – P.577-583.

240. Mitsuhata H, Shimizu R, Yokoyama MM. Suppressive effects of volatile anesthetics on cytokine release in human peripheral blood mononuclear cells // *Int J Immunopharmacol.* – 1995. – Vol.17. – P.529–534.

241. Modig J. Influence of regional anesthesia, local anesthetics, and sympathicomimetics on the pathophysiology of deep vein thrombosis // *Acta Chir Scand Suppl.* – 1989. – Vol.550. – P.119-124.

242. Moliner Velázquez S, Rubio Haro R, De Andrés Serrano C, De Andrés Ibáñez J. Regional analgesia in postsurgical critically ill patients // *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* – 2017. – Vol.64(3). – P.144-156.

243. Moller J.F., Nikolajsen L., Rodt S.A. et al. Thoracic paravertebral block for breast cancer surgery: a randomized double-blind study. // *Anesth Analg.* – 2007. – Vol.105. – P.1848-1851.

244. Morio M., Fujii K., Satoh N. et al. Reaction of Sevoflurane and its Degradation Products with Soda Lime. // *Anesthesiology.* – 1992. – Vol.77(6). – P.1155-1164.

245. Mortensen K., Nilsson M., Slim K. et al. Consensus guidelines for enhanced recovery after gastrectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. // *Br J Surg.* – 2014. – Vol.101(10). – P.1209-1229.

246. Mosquera C., Koutlas N.J., Edwards K.C. et al. Impact of malnutrition on gastrointestinal surgical patients // *J Surg Res.* – 2016. – Vol.205(1). – P.95-101.

247. Mueller M.H., Vandenbussche K., Pelliccia M. et al. Enteral Nutrition Support Reduces the Necessity of Total Parenteral Nutrition to Reach Patient-Specific Caloric Goals Postpancreaticoduodenectomy. // *South Med J.* – 2015. – Vol.108(12). – P.748-753.

248. Murthy T.A., Rangappa P., Anil B.J. et al. Postoperative nutrition practices in abdominal surgery patients in a tertiary referral hospital Intensive Care Unit: A prospective analysis // *Indian J Crit Care Med.* – 2016. – Vol.20(6). – P.319-322.

249. Myles P.S., Peyton P., Silbert B. et al. Perioperative epidural analgesia for major abdominal surgery for cancer and recurrence-free survival: randomised trial // *Br Med J.* – 2011. – Vol.342. – P.d1491.
250. Naccache N., Jabbour H., Nasser-Ayoub E. et al. Regional analgesia and breast cancer surgery. // *J Med Liban.* – 2009. – Vol.57(2). – P.110-114.
251. Neufeld K.J., Leoutsakos J.M., Oh E. Long-Term Outcomes of Older Adults with and Without Delirium Immediately After Recovery from General Anesthesia for Surgery // *Am J Geriatr Psychiatry.* – 2015. – Vol.23(10). – P.1067-1074.
252. Nishimori M., Ballantyne J.C., Low J.H. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – Vol.19(3):CD005059.
253. O’Riain S.C., Buggy D.J., Kerin M.J. et al. Inhibition of the stress response to breast cancer surgery by regional anesthesia and analgesia does not affect vascular endothelial growth factor and prostaglandin E2. (15616085) // *Anesth Analg.* – 2005. – Vol.100. – P.244–249.
254. O’Connell N.E., Wand B.M., Gibson W. et al. Local anaesthetic sympathetic blockade for complex regional pain syndrome. // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol.28;7: CD004598.
255. Ong Sio LCL, Dela Cruz RGC, Bautista A.F. Sevoflurane and renal function: a meta-analysis of randomized trials // *Med Gas Res.* – 2017. – Vol.7(3). – P.186-193.
256. Orhan H., Commandeur J.N., Sahin G. et al. Use of ¹⁹F-nuclear magnetic resonance and gas chromatography-electron capture detection in the quantitative analysis of fluorine-containing metabolites in urine of sevoflurane-anaesthetized patients // *Xenobiotica.* – 2004. – Vol.34(3). – P.301-316.
257. Page G.G. Acute pain and immune impairment. // *Pain Clin Updates.* – 2005. – Vol.13. – P.1-4.

258. Page G.G., Blakely W.P., Ben-Eliyahu S. Evidence that postoperative pain is a mediator of the tumor-promoting effects of surgery in rats. // *Pain*. – 2001. – Vol.90. – P.191-199.

259. Page G.G., McDonald J.S., Ben-Eliyahu S. Pre-operative versus postoperative administration of morphine: impact on the neuroendocrine, behavioural, and metastatic-enhancing effects of surgery // *Br J Anaesth*. – 1998. – Vol.81. – P.216–223.

260. Palomero Rodriguez M.A., Suarez Gonzalo L., Villar Alvarez F. et al. Thoracic epidural anesthesia decreases C-reactive protein levels in patients undergoing elective coronary artery bypass graft surgery with cardiopulmonary bypass // *Minerva Anesthesiol*. – 2008. – Vol.74. – P.619-626.

261. Pang Q.Y., An R., Liu H.L. Effects of inhalation and intravenous anesthesia on intraoperative cardiopulmonary function and postoperative complications in patients undergoing thoracic surgery // *Minerva Anesthesiol*. – 2018. – Vol.84(11). – P.1287-1297.

262. Parker M.J, Handoll H.H., Griffiths R. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults. // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2004. - CD000521.

263. Perbet S., Bourdeaux D., Sautou V. et al. A pharmacokinetic study of 48-hour sevoflurane inhalation using a disposable delivery system (AnaConDa®) in ICU patients // *Minerva Anesthesiol*. – 2014. – Vol.80(6). – P.655-665.

264. Pérez-González O., Cuéllar-Guzmán L.F., Soliz J., Cata J.P. Impact of Regional Anesthesia on Recurrence, Metastasis, and Immune Response in Breast Cancer Surgery: A Systematic Review of the Literature // *Reg Anesth Pain Med*. – 2017. – Vol.42(6). – P.751-756.

265. Perinel J., Mariette C., Dousset B. et al. Early Enteral Versus Total Parenteral Nutrition in Patients Undergoing Pancreaticoduodenectomy: A Randomized Multicenter Controlled Trial (Nutri-DPC) // *Ann Surg*. – 2016. – Vol.264(5). – P.731-737.

266. Powell E.S., Cook D., Pearce A.C. et al. A prospective, multicentre, observational cohort study of analgesia and outcome after pneumonectomy // *Br J Anaesth.* – 2011. – Vol.106. – P.364-370.
267. Rampersad SE, Low DK, Martin LD. Change Management in Modern Anesthesia Practice // *Int Anesthesiol Clin.* – 2016. – Vol.54(3). – P.83-93.
268. Rashid A, Nazir S. Prolapse of a feeding jejunostomy // *Ann Saudi Med.* – 2016. – Vol.36(4). – P.300-301.
269. Restrepo J.G., Garcia-Martín E., Martínez C., Agúndez J.A. Polymorphic drug metabolism in anaesthesia // *Curr Drug Metab.* – 2009. – Vol.10(3). – P.236-246.
270. Richman J.M., Liu S.S., Courpas G. et al. Does continuous peripheral nerve block provide superior pain control to opioids? A meta-analysis // *Anesth Analg.* – 2006. – Vol.102. – P.248-257.
271. Rodgers A., Walker N., Schug S. et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials // *Br Med J.* – 2000. – Vol.321. – P.1493.
272. Rosania R., Chiapponi C., Malfertheiner P., Venerito M. Nutrition in Patients with Gastric Cancer: An Update // *Gastrointest Tumors.* – 2016. – Vol.2(4). – P.178-187.
273. Rosenthal M.D., Carrott P.W., Patel J. et al. Parenteral or Enteral Arginine Supplementation Safety and Efficacy. // *J Nutr.* – 2016. – Vol.146(12). – P.2594S-2600S.
274. Rwei A.Y., Paris J.L., Wang B. et al. Ultrasound-triggered local anaesthesia // *Nat Biomed Eng.* – 2017. – Vol.1. – P.644-653.
275. Sabir S.H., Armstrong R., Elting L.S. et al. Early initiation of enteral feeding in cancer patients after outpatient percutaneous fluoroscopy-guided gastrostomy catheter placement // *J Vasc Interv Radiol.* – 2014. – Vol.25(4). – P.618-622.

276. Sacerdote P., Bianchi M., Gaspani L. et al. The effects of tramadol and morphine on immune responses and pain after surgery in cancer patients // *Anesth Analg.* – 2000. – Vol.90. – P.1411–1414.

277. Sacerdote P., Manfredi B., Bianchi M., Panerai A.E. Intermittent but not continuous inescapable footshock stress affects immune responses and immunocyte beta-endorphin concentrations in the rat // *Brain Behav Immun.* – 1994. – Vol.8. – P.251-260.

278. Sakaguchi M, Kuroda Y, Hirose M. The antiproliferative effect of lidocaine on human tongue cancer cells with inhibition of the activity of epidermal growth factor receptor. // *Anesth Analg.* – 2006. – Vol.102. – P.1103–1107.

279. Sakurai Y., Kanaya S., Komori Y., Uyama I. Is postoperative early enteral nutrition with regular or disease-specific enteral formula really beneficial in patients undergoing esophagectomy? // *Esophagus.* – 2009. – Vol.3. – P.149–154.

280. Salinas FV, Joseph RS. Peripheral nerve blocks for ambulatory surgery. // *Anesthesiol Clin.* – 2014. – Vol.32(2). – P.341-355.

281. Sampayo R, Lavandera JV, Batlle A, Buzaleh AM. Sevoflurane: its action on heme metabolism and Phase I drug metabolizing system. // *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* – 2009. – Vol.55(2). – P.140-146.

282. Sasamura T, Nakamura S, Iida Y et al. Morphine analgesia suppresses tumor growth and metastasis in a mouse model of cancer pain produced by orthotopic tumor inoculation // *Eur J Pharmacol.* – 2002. – Vol.441. – P.185-191.

283. Scapellato M.L., Carrieri M., Maccà I. et al.. Biomonitoring occupational sevoflurane exposure at low levels by urinary sevoflurane and hexafluoroisopropanol // *Toxicol Lett.* -. 2014. – Vol.231(2). – P.154-160.

284. Scarborough BM, Smith CB. Optimal pain management for patients with cancer in the modern era // *CA Cancer J Clin.* – 2018. – Vol.68(3). – P.182-196.

285. Schlagenhauff B., Ellwanger U., Breuninger H. et al. Prognostic impact of the type of anaesthesia used during the excision of primary cutaneous melanoma. // *Melanoma Res.* – 2000. – Vol.10. – P.165–169.

286. Scully OJ, Bay BH, Yip G, Yu Y. Breast cancer metastasis. // *Cancer Genomics Proteomics*. – 2012. – Vol.9(5). – P.311-320.
287. Seres DS, Valcarcel M, Guillaume A. Advantages of enteral nutrition over parenteral nutrition. // *Therap Adv Gastroenterol*. – 2013. – Vol.6. – P.157–167.
288. Sessler D.I. Does regional analgesia reduce the risk of cancer recurrence? A hypothesis. // *Eur J Cancer Prev*. – 2008. – Vol.17. – P.269-272.
289. Sessler D.I. Long-term consequences of anesthetic management. // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol.111. – P.1-4.
290. Sevoflurane. *Drugs and Lactation Database (LactMed)* [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US); 2006-.
291. Shakhar G., Ben-Eliyahu S. Potential prophylactic measures against postoperative immunosuppression: could they reduce recurrence rates in oncological patients? // *Ann Surg Oncol*. – 2003. – Vol.10. – P.972–992.
292. Shapiro J., Jersky J., Katzav S. et al. Anesthetic drugs accelerate the progression of postoperative metastases of mouse tumors // *J Clin Invest*. – 1981. – Vol.68. – P.678–685.
293. Shavit Y., Martin F.C., Yirmiya R. et al. Effects of a single administration of morphine or footshock stress on natural killer cell cytotoxicity // *Brain Behav Immun*. – 1987. – Vol.1. – P.318-328.
294. Sheffels P., Schroeder J.L., Altuntas T.G. et al. Role of cytochrome P4503A in cysteine S-conjugates sulfoxidation and the nephrotoxicity of the sevoflurane degradation product fluoromethyl-2,2-difluoro-1-(trifluoromethyl)vinyl ether (compound A) in rats // *Chem Res Toxicol*. – 2004. – Vol.17(9). – P.1177-1189.
295. Shuang W, Shiying F, Fengqi L, et al. Use of a high thoracic epidural analgesia for treatment of end-stage congestive heart failure secondary to coronary artery disease: effect of HTEA on CHF // *Int J Cardiol*. – 2008. – Vol.125. – P.:283-285.

296. Siddiqui RA, Zerouga M, Wu M et al. Anticancer properties of propofol-docosaheptaenoate and propofol-eicosapentaenoate on breast cancer cells // *Breast Cancer Res.* – 2005. – Vol.7. – P.R645–R654.

297. Siniscalchi A, Gamberini L, Laici C, Bardi T, Faenza S. Thoracic epidural anesthesia: Effects on splanchnic circulation and implications in Anesthesia and Intensive care. // *World J Crit Care Med.* – 2015. – Vol.4(1). – P.89-104.

298. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. // *Br J Anaesth.* – 2010. – Vol.105(2). – P.106-115.

299. Starczewska MH, Mon W, Shirley P. Anaesthesia in patients with liver disease // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2017. – Vol.30(3). – P.392-398.

300. Struys MM, Bouche MP, Rolly G, et al. Production of compound A and carbon monoxide in circle systems: an in vitro comparison of two carbon dioxide absorbents // *Anaesthesia.* – 2004. – Vol.59(6). – P.584-589.

301. Sun Z, Satomoto M, Adachi YU, Kinoshita H, Makita K. Inhibiting NADPH oxidase protects against long-term memory impairment induced by neonatal sevoflurane exposure in mice // *Br J Anaesth.* – 2016. – Vol.117(1). – P.80-86.

302. Svircevic V, van Dijk D, Nierich AP, et al. Meta-analysis of thoracic epidural anesthesia versus general anesthesia for cardiac surgery. // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol.114. – P.271-282.

303. Tam CS, Rigas G, Heilbronn LK, et al. Energy Adaptations Persist 2 Years After Sleeve Gastrectomy and Gastric Bypass. // *Obes Surg.* – 2016. – Vol.26(2). – P.459-463.

304. Tanaka C, Kanda M, Murotani K. et al. Long-term quality of life and nutrition status of the aboral pouch reconstruction after total gastrectomy for gastric cancer: a prospective multicenter observational study (CCOG1505). // *Gastric Cancer.* – 2018. – Oct 31.

305. Tanatarov S.Z., Gakupov R.K., Kanafin G.K. et al. Combination of gas and intravenous anesthetics in oncology surgery // Анестезиология и реаниматология Казахстана. - Алматы, 2009. - №2(03). - С.35-41.

306. Tanatarov S.Z., Gakupov R.K., Abyshova Z.A. et al. Intra- and postoperative analgesia by tramadol during widened operations in oncology // EurAsian Journal of BioMedicine. - 2010. - Vol.3, №2. – С.15-17.

307. Tanatarov S.Z., Sharipov M.S., Esbolatov D.A. et al. Foran in combination with epidural anesthesia at complex oncological operations // Научная конференция молодых ученых Государственного медицинского университета города Семей 2 декабря 2009 г. – С.8-10.

308. Thwaites A, Edmonds S, Smith I. Inhalation induction with sevoflurane: a double-blind comparison with propofol. // Br J Anaesth. – 1997. – Vol.78(4). – P.356–361.

309. Torres Júnior LG, de Vasconcellos Santos FA, Correia MI. Randomized clinical trial: nasogastric tube or jejunostomy as a route for nutrition after major upper gastrointestinal operations. // World J Surg. – 2014. – Vol.38(9). – P.2241-2246.

310. Tsuchiya Y, Sawada S, Yoshioka I et al. Increased surgical stress promotes tumor metastasis. // Surgery. - 2003. – Vol.133. – P.547–555.

311. Uchida A, Kariya Y, Okamoto N. et al. Prediction of postoperative clinical course by autologous tumor-killing activity in lung cancer patients. // J Natl Cancer Inst. – 1990. – Vol.82. – P.1697–1701.

312. Umesh G, Jasvinder K, Sagarnil R. Leak in the breathing circuit: CO2 absorber and human error. // J Clin Monit Comput. – 2010. – Vol.24(2). – P.143-144.

313. Upadya M, Saneesh PJ. Low-flow anaesthesia - underused mode towards "sustainable anaesthesia" // Indian J Anaesth. – 2018. – Vol.62(3). – P.166-172.

314. Vallejo R, de Leon-Casasola O, Benyamin R. Opioid therapy and immunosuppression: a review. // Am J Ther. – 2004. – Vol.11. – P.354-365.

315. van der Linden NC, Kok A, Leermakers-Vermeer MJ. et al. Indicators for Enteral Nutrition Use and Prophylactic Percutaneous Endoscopic Gastrostomy Placement in Patients With Head and Neck Cancer Undergoing Chemoradiotherapy. // *Nutr Clin Pract.* – 2017. – Vol.32(2). – P.225-232.

316. van Heinsbergen M., Janssen-Heijnen M.L., Leijtens J.W. et al. Bowel dysfunction after sigmoid resection underestimated: Multicentre study on quality of life after surgery for carcinoma of the rectum and sigmoid. // *Eur J Surg Oncol.* – 2018. – Vol.44(8). – P.1261-1267.

317. Vandermeulen E. Regional anaesthesia and anticoagulation. // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2010. – Vol.24(1). – P.121-131.

318. Veelo D.P., Geerts B.F. Anaesthesia during oesophagectomy. // *J Thorac Dis.* – 2017. – Vol.9(Suppl 8). – P.S705-S712.

319. Versichelen L., Bouche M.P., Struys M. et al. Compound A production from sevoflurane is not less when KOH-free absorbent is used in a closed-circuit lung model system. // *Br J Anaesth.* – 2001. – Vol.86(3). – P.345-348.

320. Vieira A.T., Galvão I., Macia L.M. et al. Dietary fiber and the short-chain fatty acid acetate promote resolution of neutrophilic inflammation in a model of gout in mice. *J. Leukoc. // Biol.* – 2017. – Vol.101(1). – P.275-284.

321. Vittimberga F.J. Jr, Foley D.P., Meyers W.C., Callery M.P. Laparoscopic surgery and the systemic immune response. // *Ann Surg.* – 1998. – Vol.227. – P.326-334.

322. Wada H, Seki S, Takahashi T. et al. Combined spinal and general anesthesia attenuates liver metastasis by preserving TH1/TH2 cytokine balance. // *Anesthesiology.* – 2007. – Vol.106. – P.499-506.

323. Waguchi H., Hidaka K., Shinoki K. et al. The trend of nutritional management in a survey of nutrient intake, via gastrostomy, in patients following an acute hospital stay. // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 2012. – Vol.39 Suppl 1. – P.95-97.

324. Wang J., Zhao J., Zhang Y., Liu C. Early enteral nutrition and total parenteral nutrition on the nutritional status and blood glucose in patients with

gastric cancer complicated with diabetes mellitus after radical gastrectomy. // *Exp Ther Med.* – 2018. – Vol.16(1). – P.321-327.

325. Wang X., Li J. Gut immunity and nutrition support therapy of patients in gastrointestinal surgery // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2014. – Vol.17(10). – P.960-963.

326. Weber R.S., Jabbour N., Martin R.C. II. Anemia and transfusions in patients undergoing surgery for cancer. // *Ann Surg Oncol.* – 2008. – Vol.15. – P.34-45.

327. Weijs T.J., Berkelmans G.H., Nieuwenhuijzen G.A. et al. Routes for early enteral nutrition after esophagectomy. A systematic review. // *Clin Nutr.* – 2015. – Vol.34(1). – P.1-6.

328. Weimann J. Toxicity of nitrous oxide. // *Best Pract Res.* – 2003. – Vol.17. – P.47-61.

329. Whitaker E.E., Wiemann B.Z., DaJusta D.G. et al. Spinal anesthesia for pediatric urological surgery: Reducing the theoretic neurotoxic effects of general anesthesia. // *J Pediatr Urol.* – 2017. – Vol.13(4). – P.396-400.

330. Wojtowicz-Praga S. Reversal of tumor-induced immunosuppression by TGF-beta inhibitors. // *Invest New Drugs.* – 2003. – Vol.21. – P.21-32.

331. Wu C., Wang X., Jiang T. et al. Partial Enteral Nutrition Mitigated Ischemia/Reperfusion-Induced Damage of Rat Small Intestinal Barrier. // *Nutrients.* – 2016. – Vol.8(8). – P.E502.

332. Xu R., Ding Z., Zhao P. et al. The Effects of Early Post-Operative Soluble Dietary Fiber Enteral Nutrition for Colon Cancer. // *Nutrients.* – 2016. – Vol.8(9). – P.E584.

333. Xu Y., Sun Y., Chen H. et al. Effects of two different anesthetic methods on cellular immunity of patients after liver cancer resection. // *J Biol Regul Homeost Agents.* – 2016. – Vol.30(4). – P.1099-1106.

334. Xue Y.W., Li C.F. Details of enteral nutrition for gastric carcinoma patients. // *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi.* – 2013. – Vol.16(11). – P.1028-1030.

335. Yamaguchi D., Yamaguchi N., Takeuchi Y. et al. Comparison of sedation between the endoscopy room and operation room during endoscopic submucosal dissection for neoplasms in the upper gastrointestinal tract. // BMC Gastroenterol. – 2017. – Vol.17(1). – P.127.

336. Yamaguchi K., Takagi Y., Aoki S. et al. Significant detection of circulating cancer cells in the blood by reverse transcriptase-polymerase chain reaction during colorectal cancer resection. // Ann Surg. – 2000. – Vol.232. – P.58–65.

337. Yap A., Lopez-Olivo M.A., Dubowitz J.; Global Onco-Anesthesia Research Collaboration Group. Anesthetic technique and cancer outcomes: a meta-analysis of total intravenous versus volatile anesthesia. // Can J Anaesth. – 2019. – Vol.66(5). – P.546-561.

338. Yeager M.P., Colacchio T.A., Yu C.T. et al. Morphine inhibits spontaneous and cytokine-enhanced natural killer cell cytotoxicity in volunteers. // Anesthesiology. – 1995. – Vol.83. – P.500–508.

339. Yildiz S.Y., Yazicioğlu M.B., Tiryaki Ç. et al. The effect of enteral immunonutrition in upper gastrointestinal surgery for cancer: a prospective study. // Turk J Med Sci. – 2016. – Vol.46(2). – P.393-400.

340. Zieger J., Häberle H.A. Anesthesiology and Outcome - Impact of the Perioperative Process. // Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. – 2017. – Vol.52(7-08). – P.525-541.