

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ «ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»



Фальтин
Владимир Владимирович

СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научные руководители:
доктор медицинских наук, профессор
Афанасьев Сергей Геннадиевич,
доктор медицинских наук,
Авдеев Сергей Вениаминович

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	18
1.1 Эпидемиологические аспекты рака желудка.....	18
1.2 Лечение местнораспространенного рака желудка. Значение операционной травмы и синдрома системного воспалительного ответа в развитии послеоперационных осложнений.....	19
1.3 Факторы, влияющие на развитие послеоперационных осложнений.....	23
1.4 Роль анестезиологического пособия на хирургическом этапе лечения рака желудка	26
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	37
2.1 Общая характеристика клинического материала	37
2.2 Методики анестезиологического пособия в сравниваемых группах	45
2.2.1 Методика анестезиологического пособия в основной группе	46
2.2.2 Методика анестезиологического пособия в контрольной группе ..	47
2.3 Методы исследования в сравниваемых группах	48
2.3.1 Оценка адекватности анестезиологического пособия	48
2.3.2 Определение уровня гормонов, цитокинов, острофазного белка и уровня глюкозы в сыворотке крови	52
2.3.3 Исследование системы гемостаза.....	52
2.4 Методы статистической обработки полученных результатов	54
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	56
3.1 Оценка показателей периферической гемодинамики и уровня насыщения крови кислородом	56
3.2 Оценка уровня гормонов стресс-реализирующей системы, маркеров воспаления и уровня глюкозы сыворотки крови	60
3.3 Оценка состояния системы гемостаза в периоперационном периоде...	64
3.3.1 Оценка показателей стандартной коагулограммы	64
3.3.2 Оценка показателей тромбоэластометрии	66

3.4 Сравнение динамики показателей гемодинамики, маркеров воспаления, стресс-метаболических гормонов, цитокинов, показателей свертывающей системы и тромбоэластометрии	69
3.5 Особенности течения периоперационного периода, частота и характер послеоперационных осложнений	74
3.5.1 Особенности периоперационного периода после операций	74
3.6 Прогнозирование частоты осложнений по Clavien-Dindo IIIb-V и выраженности болевого синдрома у больных раком желудка.....	80
3.7 Отдаленные результаты лечения больных раком желудка в сравниваемых группах с оценкой влияния частоты и характера послеоперационных осложнений	89
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	94
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	101
ВЫВОДЫ.....	104
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	107
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	109

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Рак желудка – одно из самых широко распространенных в мире онкологических заболеваний, обладающих высокой летальностью. Оценивая заболеваемость раком желудка в Российской Федерации (РФ) необходимо отметить, что, как и в большинстве экономически развитых стран, в РФ наблюдается устойчивое снижение доли рака желудка в структуре ЗНО за период с 2014 по 2024 г.г. Заболеваемость раком желудка в РФ в 2024 г. составила 11,3 на 100 тыс. населения ($11,3^0_{/0000}$). В 2021 г. доля рака желудка в структуре смертности от ЗНО снизилась до 9,0 %, однако продолжает занимать 2 место. В Российской Федерации заболеваемость раком желудка у мужчин ($16,76^0_{/0000}$, 5-е ранговое место в общей структуре онкологической заболеваемости) значительно выше, чем у женщин ($7,83^0_{/0000}$, 10-е ранговое место в общей структуре онкологической заболеваемости) [1,2].

Существенные сложности клинического характера, возникающие при хирургическом либо комбинированном лечении больных со злокачественными новообразованиями желудка, обусловлены тем фактом, что указанная онкологическая патология преимущественно диагностируется у представителей старших возрастных групп, отягощённых значительной коморбидной соматической патологией [3]. Параллельно с этим высокая вероятность возникновения тяжёлых послеоперационных осложнений, нередко сопровождающихся формированием синдрома полиорганной дисфункции, связана не исключительно с возрастными особенностями пациентов, но также с объёмом, инвазивностью и значительной продолжительностью операционного пособия. Частота регистрации неблагоприятных послеоперационных событий достигает 60 %, при этом доля инфекционных осложнений составляет одну треть (30 %), которые, в

свою очередь, в пределах 30-75 % случаев выступают непосредственной причиной гибели пациентов [4, 5].

В ходе хирургического вмешательства наблюдается воздействие совокупности стрессорных факторов, включающих не только травматический компонент, но и гуморальные реакции. Обусловленное интраоперационным стрессом возрастание концентраций кортизола, катехоламинов и кортикотропина служит важным фактором, активирующим систему гемостаза. Однако генерализация указанных сдвигов, их чрезмерная степень выраженности на фоне подавления механизмов ауторегуляции способна трансформироваться в самостоятельный патогенетический механизм, утяжеляющий течение интра- и послеоперационного этапов и провоцирующий развитие тромбгеморрагических нарушений, которые в настоящее время выступают частой причиной смертности хирургических пациентов [6, 7, 8]. Кроме того, усиление активности коагуляционного звена, повреждение сосудистой стенки и, как следствие, микротромбообразование усугубляют расстройства микроциркуляторного русла, способствуют прогрессированию ишемии тканей и нарастанию метаболических нарушений в тканях. В итоге формируется «замкнутый круг», ведущий к прогрессирующей недостаточности органов и систем, что создаёт почву для развития полиорганной дисфункции, являющейся в настоящее время наиболее частой причиной летальных исходов у пациентов отделений реанимации и интенсивной терапии [7, 9, 10].

В реальной врачебной деятельности до сих пор отсутствует какое-либо универсальное средство для обезболивания, которое позволяло бы целиком нивелировать дисфункциональные сдвиги в работе разнообразных систем человеческого тела в процессе проведения хирургического вмешательства, а также в ближайшее время после его окончания [11, 12]. Ни один из существующих подходов - вне зависимости от того, относится он к методам ингаляционной либо внутривенной анестезии - не способен в полной мере заблокировать распространение болевых сигналов ни на уровне спинного

мозга, ни на вышележащих отделах нервной системы, и, кроме того, не может воспрепятствовать возникновению адаптационной реакции организма на операционное повреждение [13, 14].

Стремление отыскать рациональные подходы к анестезиологическому обеспечению при высокотравматичных операциях побуждает специалистов к активному внедрению в практику регионарных блокад и многокомпонентных анестезиологических схем. Подобная ситуация складывается вследствие расширения имеющихся сведений о путях проведения болевых сигналов и внедрения в практику новых лекарственных средств, предназначенных для местного обезболивания. Регионарные способы анальгезии обеспечивают полноценное выключение болевой чувствительности и достаточное расслабление мускулатуры, а возникающий на их основе симпатический блок даёт возможность корректировать стресс-индуцированную гипердинамическую реакцию системы кровообращения, помогает поддерживать нормальный капиллярный кровоток и нейровегетативную защиту. Выполнение всех перечисленных условий служит обоснованием для использования комбинированных схем с подключением эпидурального компонента. Физиологическое действие эпидуральной анальгезии основывается на блокаде проведения афферентных сигналов, поступающих из зоны операционной раны, а также эфферентных влияний со стороны центральной нервной системы, что сопровождается соответствующим ослаблением эндокринно-метаболических сдвигов и вегетативных рефлексов. Однако те же самые реакции могут проявляться и в форме резко выраженной, затяжной симпатикотонии, которая ведёт к тотальному спазму сосудов, переводу кровообращения в гипердинамический режим, его централизации с развитием ишемических изменений во внутренних органах, гиперкоагуляции и другим расстройствам [13, 15].

Применение ксенона в качестве анестетика в различных хирургических областях, включая онкологию, продемонстрировало существенные

преимущества данного газа перед иными ингаляционными и неингаляционными анестетиками [12, 16].

Ксеноновая анестезия, реализуемая в основном через неконкурентное ингибирование NMDA-рецепторов, и в меньшей степени других рецепторов – AMPA-рецепторов, опиатных и 5-HT₃ серотониновых рецепторов в ЦНС, реализуется в виде антиноцицептивного, анксиолитического, наркотического действия [11, 12, 17]. В настоящее время описаны противорвотное, противовоспалительное, иммуномодулирующее, выраженное нейро- и кардиопротективное действие ксеноновой анестезии, а также пролонгированное стабилизирующее влияние на гемодинамические показатели [18-21]. В ходе изучения того, как ксенон воздействует на обмен веществ, выяснилось, что его введение не приводит к увеличению концентраций лактата и пирувата; данный факт служит надёжным доказательством высокой противострессорной активности этого средства. Помимо этого, установлено, что ксенон не даёт статистически значимых отклонений в ферментативном и электролитном составах крови, равно как и в основных биохимических маркерах, и не нарушает метаболизм углеводов, белков и липидов. Также получено подтверждение отсутствия какого-либо отрицательного воздействия ксенона на работу печени, поджелудочной железы и почек [18-21]. Сравнительная оценка анестезии на основе ксенона выявила её заметные достоинства перед иными анестетиками, в частности – высокий уровень антистрессорной защиты, однако в свете концепции «предупредительной анестезии» применение ксенона в форме мононаркоза не представляется возможным при крупных абдоминальных операциях [22-29].

В последнее время возрастающий интерес анестезиологов РФ и зарубежных стран обращён на альфа2-адреномиметик дексмететомидин (ДММ). Спектр показаний к использованию ДММ расширился: помимо его назначения с целью седации в условиях реанимационных отделений, данный препарат всё чаще применяется в ходе анестезиологического пособия [30-33].

Наличие раковой опухоли в организме неизбежно связано с нарушением деятельности поражённого ею органа, вследствие чего уже на самых ранних этапах развития неопластического процесса возникают генерализованные сдвиги гомеостатического равновесия, которые впоследствии приводят к формированию клинической картины эндогенного токсикоза, часто с анемией или железодефицитными состояниями синдромом системного воспалительного ответа (ССВО), сопровождающегося гемодинамическими, гемореологическими изменениями, окислительным стрессом, митохондриальной дисфункцией, приводящими к снижению перфузии тканей, развитию внутриклеточной гипоксии и ацидоза [34-37]. В современном представлении ССВО – это сложный комплекс нарушений гомеостаза организма, связанный с токсическим действием эндогенных биологических субстанций: гормонов, провоспалительных и противовоспалительных цитокинов, токсическим действием высоких концентраций глюкозы и продуктов перекисного окисления липидов, нарушения биоэнергетики клетки [7, 38, 39].

На фоне описанных процессов операционная травма, представляющая собой мощный триггер активации эндокринных механизмов, степень выраженности которых коррелирует с интенсивностью хирургической агрессии и качеством анестезиологической защиты, подавляет противомикробную и противоопухолевую резистентность организма. Вследствие стимуляции гипоталамо-гипофизарной системы реализуется действие кортизола, проявляющееся в его супрессивном влиянии на клеточное звено иммунитета и тиреоидные гормоны, что сопровождается угнетением функциональной активности Т- и В-лимфоцитов, естественных киллеров, макрофагов – клеточных элементов, обеспечивающих ключевые механизмы антиинфекционной и антибластомной защиты. Одновременно с этим чрезмерная активация симпатического отдела нервной системы стимулирует избыточную секрецию катехоламинов, формирующих состояние иммунодефицита [40, 41].

В дополнение к описанным ранее механизмам, стрессорная реакция организма запускает каскад воспалительных событий, где ведущая роль принадлежит цитокинам – белковым сигнальным молекулам, взаимодействующим с клетками иммунной системы. Эти молекулы способны действовать и как провоспалительные, и как противовоспалительные агенты; нарушение тонкого равновесия в этой регуляторной системе может спровоцировать неадекватный воспалительный ответ, с которым связывают развитие инфекционных послеоперационных осложнений, возникающих вследствие «паралича» локального иммунитета. Более того, чрезмерная выработка провоспалительных цитокинов на фоне синдрома системной воспалительной реакции (ССВО) отягощает течение послеоперационного этапа и вызывает декомпенсацию уже существующей коморбидной соматической патологии [36, 40-42].

Следовательно, особую актуальность приобретает задача разработки и клинического внедрения анестезиологических методик, обеспечивающих профилактику стрессовой реакции на хирургическое вмешательство.

Степень разработанности темы исследования

До сих пор отсутствует какое-либо универсальное средство для анестезии, которое позволяло бы целиком нивелировать дисфункциональные сдвиги в работе систем организма в процессе проведения хирургического вмешательства, а также в ближайшее время после [11, 40].

Стремление отыскать рациональные подходы к анестезиологическому обеспечению при высокотравматичных операциях побуждает специалистов к активному внедрению в практику регионарных блокад и многокомпонентных анестезиологических схем. Регионарные способы анальгезии обеспечивают выключение болевой чувствительности, а возникающий на их основе симпатический блок даёт возможность корректировать гипердинамическую реакцию системы кровообращения, помогает поддерживать нормальный

капиллярный кровоток и нейровегетативную защиту. Однако эти реакции могут проявляться и в форме выраженной, затяжной симпатикотонии, которая ведёт к тотальному спазму сосудов, переводу кровообращения в гипердинамический режим, его централизации с развитием ишемических изменений внутренних органов, гиперкоагуляции и другим расстройствам [13, 15].

Применение ксенона в качестве анестетика в различных хирургических областях, включая онкологию, продемонстрировало существенные преимущества данного газа перед иными ингаляционными и неингаляционными анестетиками [16, 21].

Так же в последнее время возрос интерес анестезиологов РФ и зарубежных стран к альфа2-адреномиметику дексметомидину (ДММ). Спектр показаний к использованию ДММ расширился: помимо его назначения с целью седации в условиях реанимационных отделений, данный препарат всё чаще применяется в ходе анестезиологического пособия [30-33].

Таким образом разработка и клиническое внедрение многокомпонентной анестезиологической методики, основанной на комбинации ксенона и дексметомидина в сочетании с эпидуральной анальгезией, важны с точки зрения обеспечения профилактики стрессовой реакции на оперативное вмешательство и развития послеоперационных осложнений.

Цель исследования

Оценить эффективность комбинированной анестезии ксеноном и дексметомидином в сочетании с эпидуральной анальгезией при радикальных операциях по поводу рака желудка.

Задачи исследования

1. Разработать, клинически апробировать и оценить эффективность методики комбинированной анестезии ксеноном и дексмететомидином в сочетании с эпидуральной анальгезией при хирургическом лечении больных раком желудка.
2. Провести комплексное исследование динамики уровней воспалительных, гормонально-метаболических маркеров, показателей гемодинамики, гемостаза и тромбоэластометрии у больных раком желудка в периоперационном периоде при различных видах анестезиологического пособия.
3. Оценить особенности течения раннего послеоперационного периода при хирургическом лечении больных раком желудка в зависимости от метода анестезиологического пособия.
4. Создать математические модели для прогнозирования частоты осложнений IIIb-V по классификации Clavien-Dindo и интенсивного болевого синдрома с учетом варианта наркоза при радикальных операциях по поводу рака желудка.
5. Провести оценку общей 5-летней выживаемости у больных раком желудка, перенесших радикальные операции, в зависимости от течения послеоперационного периода и варианта анестезиологического пособия.

Научная новизна

Впервые разработан и внедрен в клиническую практику способ комбинированной анестезии с использованием ксенона и дексмететомидина в сочетании с эпидуральной анальгезией при радикальных хирургических вмешательствах у больных раком желудка.

Впервые на основании данных лабораторного и инструментального исследования доказано снижение выраженности послеоперационного

болевого синдрома под влиянием новой методики многокомпонентной анестезии.

Впервые изучено влияние новой методики многокомпонентной анестезии на состояние систем внутренней регуляции организма и течение адаптационных процессов у больных раком желудка во время операционного и ближайшего послеоперационного периодов.

Впервые проведен сравнительный анализ частоты и характера послеоперационных осложнений, а также онкологических результатов при использовании комбинированной анестезии с применением ксенона и дексметомидина в сочетании с эпидуральной анальгезией при радикальных операциях у больных раком желудка.

Теоретическая и практическая значимость

Уникальность установленных закономерностей при исследованном методе анестезиологического пособия у больных раком желудка, основанном на комбинации ксенона и дексметомидина, дальнейшее изучение и практическое применение которых будет способствовать созданию и внедрению усовершенствованных алгоритмов периоперационного ведения больных раком желудка, в том числе с отягощенным коморбидным фоном.

Внедрен в практику новый метод анестезиологического обеспечения при хирургических вмешательствах у больных раком желудка, основанный на использовании защитных свойств ксенона и дексметомидина. Предлагаемый способ позволил повысить безопасность анестезии и оптимизировать течение интра- и раннего послеоперационного периодов.

Использованный метод стабилизирует основные показатели гомеостаза пациента, снижает интра- и послеоперационную потребность в наркотических анальгетиках.

Метод комбинированной анестезии ксеноном и дексметомидином в сочетании с эпидуральной анальгезией уменьшает выраженность

нежелательных эффектов лечения (болевой синдром, частота развития тошноты и рвоты, послеоперационных осложнений).

Разработанные математические модели позволяют прогнозировать риск послеоперационных осложнений IIIb-V степени по Clavien-Dindo и риск выраженного болевого синдрома на основании данных о варианте анестезии, показателей гемодинамики, глюкозы, традиционной коагулограммы и тромбоэластометрии, полученных на начальном этапе интраоперационного периода, что позволяет персонализировать алгоритм дальнейшего послеоперационного ведения пациента.

Методология и методы исследования

Данное исследование представляет собой одноцентровое проспективное наблюдение, реализованное в три последовательных этапа. На начальном этапе производилось формирование групп пациентов, для чего осуществлялось клиническое, лабораторное и инструментальное обследование больных со злокачественными новообразованиями желудка с целью подтверждения наличия местнораспространённого опухолевого процесса и морфологической верификации диагноза. На втором этапе пациентам проводилось хирургическое лечение, во время которого пациенты были распределены на две группы в зависимости от способа анестезиологического пособия. Основную группу составили пациенты, которым проводилась комбинированная анестезия ксеноном и дексметомидином (ДММ) в сочетании с эпидуральной анальгезией; контрольную группу составили пациенты, которым проводилась анестезия севофлюраном. На третьем этапе анализировалась эффективность проведенного анестезиологического пособия, динамика гормонально-метаболических, гемодинамических и гемореологических показателей, а также частота и структура ранних послеоперационных осложнений с расчетом математических моделей для прогнозирования осложнений и

выраженности болевого синдрома. Проводился анализ отдаленных результатов лечения больных раком желудка в зависимости от особенностей течения раннего послеоперационного периода и использованного метода анестезиологического обеспечения.

Положения, выносимые на защиту

1. Метод комбинированной анестезии ксеноном и дексмедетомидином в сочетании с эпидуральной анальгезией обеспечивает адекватную анестезиологическую защиту, стабильное состояние системной гемодинамики и уровня гормонов стресс-реализующей системы на всех этапах выполнения радикальных операций по поводу рака желудка.

2. Динамика изменений гемодинамических параметров и лабораторных маркеров (уровня гликемии, показателей гемостаза и тромбоэластометрии) у радикально оперированных больных раком желудка различается в зависимости от типа анестезии.

3. Применение комбинированной анестезии ксеноном и дексмедетомидином в сочетании с эпидуральной анальгезией улучшает течение периоперационного периода и уменьшает частоту послеоперационных осложнений в целом, осложнений Clavien-Dindo I-II и послеоперационной тошноты, и рвоты. Тип наркоза в сочетании с показателями гемодинамики, свертывающей системы крови, тромбоэластометрии и уровнем гликемии позволяет прогнозировать вероятность осложнений Clavien-Dindo IIIb-V и болевого синдрома с высокими показателями чувствительности и специфичности.

Степень достоверности результатов

Достоверность выводов диссертационного исследования обеспечивается репрезентативным объёмом выборки пациентов, включённых

в две анализируемые группы (суммарно 53 человека), а также высоким методологическим уровнем работы, достигнутым за счёт использования современных и высокоинформативных клинических, лабораторно-инструментальных и статистических методов анализа. Все теоретические заключения, итоговые выводы и прикладные предложения, представленные в работе, обладают комплексной доказательной базой.

Апробация диссертации

Основные положения диссертационного исследования докладывались и обсуждались в ходе ряда научных форумов, а именно: Межрегиональная научно-практическая конференция «Интеграция науки и практики в анестезиологии и реаниматологии» (Томск, май 2026 г.); XI съезд медицинских работников онкологической службы Томской области (Томск, 5 декабря 2025 г.); Конгресс молодых учёных «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической медицины» (Томск, апрель 2018 г.); XIV Всероссийская научно-образовательная конференция «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, май 2017 г.); XII Всероссийская конференция молодых учёных-онкологов, посвящённая памяти академика РАМН Н.В. Васильева, «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» (Томск, апрель 2017 г.); VI Балтийский форум «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Светлогорск, июнь 2016 г.).

Публикации

По материалам диссертационного исследования опубликовано 11 печатных работ, из них 4 статьи в журналах, рекомендованных Высшей Аттестационной Комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации. Получен 1 патент Российской Федерации на изобретение.

Внедрение результатов исследования

Разработанная способ сочетанной анестезии, включающий использование ингаляционного анестетика ксенона и введение дексметомидина на фоне эпидурального обезболивания, внедрён в клиническую работу отделения анестезиологии и реанимации НИИ онкологии Томского НИМЦ. Кроме того, данная методика применяется в образовательном процессе на кафедре онкологии в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации при подготовке аспирантов, клинических ординаторов и врачей-анестезиологов.

Личный вклад автора

Автором разработан дизайн исследования, организовано и проведено анестезиологическое сопровождение пациентов, профилактика и коррекция возникших нежелательных явлений, проанализирована медицинская документация, выполнена обработка и интерпретация полученных результатов, подготовлены научные публикации и доклады.

Соответствие диссертации паспортам научных специальностей

Диссертация соответствует паспорту научных специальностей 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направление исследования п. 4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний»; 3.1.12. Анестезиология и реаниматология, направление исследования п. 2 «Анестезиологическое обеспечение и

периоперационное ведение пациентов в специализированных разделах медицины».

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах машинописного текста, состоит из введения, 4 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 25 таблицами и 12 рисунками. Библиографический указатель содержит 99 источников, из них 35 отечественных и 64 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Эпидемиологические аспекты рака желудка

Согласно эпидемиологическим данным, злокачественные новообразования желудка продолжают входить в число наиболее часто встречающихся онкологических патологий. В частности, по результатам исследования GLOBOCAN 2020, данная локализация занимает пятую позицию среди всех выявляемых опухолей и третью – в рейтинге летальности от раковых заболеваний. В течение 2020 года во всём мире было зафиксировано 1 089 103 первичных случая рака желудка (РЖ) и 768 793 летальных исхода, обусловленных этой патологией. Показатели заболеваемости и смертности характеризуются выраженной межрегиональной вариабельностью и тесно связаны с уровнем экономического развития конкретных территорий. Наиболее высокие показатели заболеваемости регистрируются в странах Восточной Азии (лидирующие позиции занимают Япония и Монголия), на долю которых приходится 74,5 % от всех зафиксированных случаев РЖ. В то же время в Северной Америке и Европе эти показатели остаются относительно низкими и сопоставимы с уровнями, наблюдаемыми в африканских регионах [43].

Глобальная пятилетняя выживаемость пациентов с РЖ составляет приблизительно 20 %, за исключением Южной Кореи и Японии, где благодаря внедрению эффективных скрининговых программ удаётся диагностировать заболевание на ранних стадиях более чем у 60 % больных. Согласно доступной статистике, выживаемость пациентов с раком желудка в период 2010-2014 гг. в Южной Корее и Японии находилась в интервале от 60 до 69 % [43,45,46]. В европейских странах пятилетняя выживаемость варьирует в пределах 10-30 %, при этом в Великобритании за период 2004-2014 гг. данный показатель составил 20,7 % [43,46].

В Российской Федерации заболеваемость раком желудка на протяжении последних десятилетий сохраняется на высоком уровне – с 2008 по 2018 год она колебалась в диапазоне 93,3-95,1 случая на 100 тысяч населения. К сожалению, значительная часть впервые диагностированных опухолей желудка выявляется уже на III-IV стадиях, а пятилетняя выживаемость при столь распространённом онкологическом процессе не превышает 10 % [1,2].

1.2 Лечение местнораспространенного рака желудка. Значение операционной травмы и синдрома системного воспалительного ответа в развитии послеоперационных осложнений

Лечение злокачественных новообразований желудка базируется на комплексной многокомпонентной стратегии, центральное место в которой занимает хирургическое пособие. Современные подходы к оперативному лечению данной нозологии представлены в актуальных клинических рекомендациях, разработанных ведущими профессиональными сообществами: Национальной всеобщей онкологической сетью США (NCCN), Японской ассоциацией по изучению рака желудка (JGCA), Европейским обществом медицинской онкологии (ESMO), Российским обществом клинической онкологии (RUSSCO), а также Ассоциацией онкологов Российской Федерации. Выбор конкретного типа оперативного пособия и общей лечебной тактики определяется клиническим стадированием онкологического процесса. В качестве стандарта ведения больных с неметастатическим местнораспространённым раком желудка рассматривается выполнение резекции не менее двух третей органа в сочетании с лимфаденэктомией в объёме D1+/D2. В ответ на операционное повреждение тканей закономерно развёртывается полисистемная реакция, охватывающая эндокринную регуляцию, обмен веществ и воспалительные процессы. Именно этот комплекс изменений служит одним из главных

пусковых факторов для последующей декомпенсации работы внутренних органов. Клинически данное состояние манифестирует болевым синдромом, преобладанием процессов распада (катаболизма), угнетением функции дыхательной системы, возрастанием запроса кардиомиоцитов на кислород, развитием пареза желудочно-кишечного тракта, а также разбалансировкой систем свёртывания крови и растворения тромбов [7, 42, 43]. Высокая степень риска возникновения жизнеугрожающих постоперационных осложнений, ассоциированных с формированием полиорганной недостаточности, после хирургических вмешательств, выполняемых по поводу злокачественных новообразований желудка, детерминирована совокупностью следующих факторов: значительной инвазивностью и травматичностью вмешательства, крупным объёмом и большой продолжительностью оперативного пособия, а также преклонным возрастом пациентов и отягощённостью их соматического статуса тяжёлой коморбидной патологией [10, 34, 39, 49].

Согласно имеющимся научным публикациям, наличие злокачественных опухолей провоцирует глубокие расстройства в работе фундаментальных физиологических систем человеческого тела, прежде всего – эндокринной, что заметно ухудшает эффективность оперативного лечения у данного контингента больных [34, 50]. На таком патологическом фоне хирургическая травма, являясь мощным пусковым механизмом для эндокринных сдвигов, сила которых напрямую зависит от масштаба операционной агрессии и качества анестезиологической защиты, угнетает способность организма противостоять как инфекционным агентам, так и опухолевой прогрессии [40, 48].

В момент рассечения тканей ноцицептивные сигналы от области операционной раны проводятся к гипоталамическим ядрам, что стимулирует секрецию гипоталамических релизинг-факторов. Указанные вещества, в свою очередь, активируют секреторную функцию аденогипофиза и нейрогипофиза. Адrenокортикотропный гормон (АКТГ), продуцируемый

гипофизом, является продуктом метаболической трансформации своего белкового предшественника – проопиомеланокортина. Параллельно с этим на операционное вмешательство организм отвечает избыточным выбросом соматотропного гормона и пролактина. Повреждение тканей и болевые ощущения одновременно вызывают активацию автономной нервной системы. Наиболее значимую роль в формировании стрессорной реакции играет симпатический отдел вегетативной нервной системы: его активация приводит к усилению выделения норадреналина в пресинаптических окончаниях и к повышению концентрации циркулирующего адреналина за счёт стимулированной выработки этого гормона мозговым слоем надпочечников. Продукция кортизола корой надпочечников стремительно возрастает вскоре после начала операции благодаря стимулирующему эффекту АКТГ. Уровень инсулина в постоперационном периоде сохраняется в пределах нормы или незначительно повышается, однако это повышение не соответствует степени выраженности гипергликемии [40, 41, 49].

Главным итогом гормонального дисбаланса, спровоцированного операционной травмой, становится преобладание катаболических процессов над анаболическими, что сопровождается активным вовлечением в обмен энергетических субстратов и одновременной задержкой в тканях жидкости и ионов. Чрезмерная выработка кортизола ускоряет распад белковых молекул. Наиболее уязвимой при этом оказывается поперечнополосатая мускулатура, результатом чего становится выраженное снижение массы тела в постоперационном периоде и нарастание мышечной слабости. Крупные оперативные вмешательства характеризуются особо быстрой деградацией белка, что становится ещё более заметным при присоединении инфекционных осложнений [39, 40, 49].

Воспаление представляет собой универсальный ответ организма на повреждение тканей или воздействие любого болезнетворного фактора и одновременно выступает обязательным условием для последующего структурного и функционального восстановления повреждённого участка.

Однако данная реакция по праву может считаться неоднозначной. Избыточная генерация провоспалительных сигналов, наблюдаемая при ряде клинических состояний, значительно усугубляет повреждение тканей вследствие массивного выброса медиаторов воспаления. Освобождение из тучных клеток вазоактивных соединений (гистамина, лейкотриенов), а также компонентов тромбоцитарного и плазменного происхождения (брадикинина) вызывает расширение сосудов и повышает проницаемость сосудистой стенки. Ключевая роль в реализации воспалительной реакции на операционную травму принадлежит цитокинам. Эта группа низкомолекулярных гликопротеинов объединяет интерлейкины (ИЛ), фактор некроза опухоли (ФНО) и интерфероны (ИФН). Местное высвобождение цитокинов – интерлейкина-1 (ИЛ-1), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли (ФНО) – координирует локальную воспалительную реакцию в зоне повреждения, стимулируя направленную миграцию нейтрофилов (хемотаксис) в очаг воспаления. Более того, эти же молекулы служат медиаторами генерализованного (системного) ответа: они инициируют лихорадочную реакцию и синтез белков острой фазы, обеспечивают мобилизацию нейтрофилов из костномозгового депо и активируют пролиферацию лимфоцитов. Эффекты, реализуемые цитокинами, носят комплексный характер и в определённой степени являются взаимообусловленными [36, 40, 42].

В последние годы получены убедительные доказательства существования двусторонней функциональной связи между нейроэндокринной регуляцией и цитокиновой сетью. Экзогенное введение провоспалительных цитокинов активирует секрецию АКТГ, глюкокортикоидов и катехоламинов, что влечёт за собой усиление эндокринного компонента стрессорной реакции. Обратная связь также имеет место: активация гормонального контура стресс-ответа стимулирует продукцию цитокинов. Таким образом, взаимодействие между этими двумя системами носит характер биологической реципрокности (взаимного

усиления). При проведении обширных оперативных вмешательств чрезмерно выраженный гормональный и воспалительный стресс-ответ может приводить к истощению метаболического потенциала организма [15, 36, 40, 42].

1.3 Факторы, влияющие на развитие послеоперационных осложнений

Несмотря на современные достижения в периоперационном ведении пациента, частота осложнений остается достаточно значимой, определяя результаты лечения и качество жизни пациентов. На данный момент вопрос снижения послеоперационных осложнений с целью положительного влияния на продолжительность жизни онкологического больного остается актуальной. Оценке подлежат различные аспекты периоперационного ведения больного. Так, в ретроспективном исследовании, проведенном в одном учреждении, были получены результаты о профилактическом эффекте неоадьювантной химиотерапии (НАХТ) у пациентов с раком желудка, перенесших гастрэктомию и имеющих послеоперационные осложнения [51]. Другое исследование также показало положительное влияние проведения НАХТ с последующей гастрэктомией, у пациентов с аденокарциномой желудка, в сравнении с проведением только хирургического лечения. Так, пациенты, имеющие послеоперационные осложнения в группе только хирургического лечения, имели более низкие показатели общей выживаемости (47 % против 85 %; $p < 0,001$) и выживаемости без прогрессирования (46 % против 76 %; $p < 0,001$), чем группа пациентов, которым предварительно проводилась неоадьювантная терапия [52]. В другом исследовании была проведена оценка назначения схемы FLOT в качестве НАХТ и АХТ, у пациентов, которым на операционном этапе была проведена гастрэктомия. Назначение данной схемы перед операций было связано с более низкой частотой осложнений и повторных операций (12 - 16,2 % против 11-30,5 % в группе без FLOT; $p = 0,05$ и 4-5,4 % против 8-22,2 % в группе без FLOT; $p = 0,008$ соответственно). При этом значимой

разницы в пятилетней общей выживаемости между группой, получавшей хирургическое лечение и (47,7 %), и группой, получавшей неoadъювантную химиотерапию (44,6 %), не наблюдалось ($p = 0,96$) [53].

Но у неoadъювантной химиотерапии при раке желудка наблюдалось и негативное влияние, в основном касающееся пациентов старше 60 лет. Так в послеоперационном периоде было установлено, что НАХТ была связана с более высоким риском послеоперационной заболеваемости у пациентов старше 60 лет ($p = 0,013$), но не у пациентов моложе ($p = 0,620$). Но, при этом не было обнаружено различий в общей выживаемости ($p = 0,41$) и выживаемости без прогрессирования заболевания ($p = 0,34$) [54].

Помимо этого, прогностическими значимыми показателями может являться даже определение лабораторных показателей. Так, на основе определения индекса С-реактивного белка-триглицеридов-глюкозы (СТІ) - биомаркера, объединяющего метаболические нарушения и системное воспаление, и индекса питания (PNI) - комплексного показателя, основанного на уровне сывороточного альбумина и количества лимфоцитов в периферической крови, в исследовании, проведенном в одном из медицинских центров Китая, было показано, что период безрецидивной и общей выживаемости у пациентов с раком желудка, перенесших гастрэктомию, в группе с низким индексом СТІ был значительно дольше, чем в группе с высоким индексом СТІ [55].

Также, индивидуальные особенности конституции тела больного могут являться значимым прогностическим фактором. Среди пациентов с раком желудка, особенно пожилых распространено такое явление как “саркопеническое ожирение” – состояние при котором, снижается мышечная масса на фоне повышения уровня жировой ткани, часто встречающееся у пожилых людей. Так, наличие диагностированного саркопенического ожирения повышает риск развития послеоперационных осложнений у пациентов с раком желудка почти в 3 раза. У данной группы, также были снижены показатели выживаемости, в сравнении групп пациентов с

нормальным составом тела и пациентов с ожирением [56]. При этом определение статуса пациента по шкале Американского общества анестезиологов (ASA) не показал прогностическую значимость в оценке послеоперационного риска и отдаленных результатов у пациентов с раком желудка [57]. Возраст больного также играет роль в прогнозе послеоперационного состояния. В исследовании, в котором оценивались результаты лечения в период с января 2000 года до июня 2017, было показано, что у пациентов старше 70 лет с аденокарциномой желудка менее благоприятный прогноз при оценке общей частоты осложнений (49 % против 38 %; $p = 0,003$), 30-дневной послеоперационной смертности и долгосрочной выживаемости (медиана 54 против 73 месяцев) [58].

Развитие послеоперационных осложнений также влияет на отдаленный прогноз у пациентов с раком желудка. В исследовании, проведенном в Пекинской онкологической больнице, 239 пациентов, перенесших гастрэктомию, были разделены на 2 группы: больные с послеоперационными осложнениями (30) и больные без осложнений (209). Среди осложнений были выделены: 18 случаев несостоятельности анастомоза, 3 случая несостоятельности культи двенадцатиперстной кишки, 5 случаев инфекции в области хирургического вмешательства, 1 случай перфорации кишечника и 3 случая послеоперационной пневмонии. Развитие осложнений повлияло и на среднюю продолжительность послеоперационного пребывания в стационаре 11,9 дней против 38,1 дней. Трехлетняя общая выживаемость (ОВ) и выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) были лучше в группе без осложнений, чем в группе с наличием осложнений ($p = 0,014$, $p = 0,013$) [59]. В другом исследовании также было подтверждение того, что послеоперационные осложнения негативно влияют на отдаленный прогноз выживаемости у пациентов, перенесших гастрэктомию по поводу рака желудка: пятилетняя общая выживаемость составила 48,7 % в группе без осложнений, что значительно лучше, чем в группе с осложнениями (42,7 %, $p = 0,01$) [60]. Особое внимание следует уделять инфекционным

осложнениям, так как у таких больных прогноз значительно ниже, в сравнении групп пациентов с неинфекционными осложнениями и больных без осложнений [61]. Интраоперационные осложнения при гастрэктомии, такие как длительность оперативного вмешательства (≥ 300 мин) и необходимость переливания крови (при интраоперационной кровопотери ≥ 500 мл) также отрицательно влияют на показатели пятилетней общей выживаемости (32,0 % против 65,6 %, $p = 0,002$) и выживаемости без рецидивов (33,6 % против 64,3 %, $p < 0,001$) [62].

1.4 Роль анестезиологического пособия на хирургическом этапе лечения рака желудка

На сегодняшний день не существует какого-либо единого анестезиологического подхода, который был бы способен полностью нивелировать нарушения в работе разнообразных физиологических систем, как в ходе оперативного вмешательства, так и непосредственно после его завершения. Стремление отыскать наиболее рациональные варианты анестезиологической защиты при особо травматичных операциях подталкивает клиницистов к широкому внедрению многокомпонентных схем обезболивания. Указанная тенденция напрямую связана с расширением имеющихся сведений о путях передачи ноцицептивных сигналов, а также с поступлением в клиническую практику новых фармакологических препаратов, предназначенных для проведения анестезии [11-15, 63].

Регионарные способы обезболивания позволяют добиться полноценной анестезии и достаточного расслабления мускулатуры, при этом возникающий на их фоне симпатический блок способствует коррекции стрессорной гипердинамической реакции со стороны системы кровообращения, помогает поддерживать нормальный капиллярный кровоток, а при включении в состав комбинированных схем обеспечивает надёжную нейровегетативную защиту. Необходимость соблюдения всех перечисленных условий служит

обоснованием для применения сочетанных методик с использованием эпидурального компонента. В настоящее время общепризнанным является тот факт, что физиологические эффекты, достигаемые при применении эпидуральной блокады, обусловлены угнетением передачи нервных сигналов: с одной стороны, афферентных (восходящих) импульсов, исходящих из зоны операционной раны, а с другой – эфферентных (нисходящих) влияний со стороны центральной нервной системы. Следствием этого становится ослабление выраженности эндокринно-метаболических расстройств и вегетативных рефлексов. На клиническом уровне указанные реакции проявляются в виде стойкой и резко выраженной симпатикотонии, которая, в свою очередь, вызывает генерализованный спазм сосудов (вазоконстрикцию), перевод кровообращения в гипердинамический режим с его централизацией, развитие ишемических изменений во внутренних органах, формирование гиперкоагуляционных сдвигов и других нарушений [11-15].

В современной мировой клинической практике всё более широкое распространение получает мультимодальная анестезия, которая строится на сочетании ингаляционного наркоза с применением высокоактивных фторсодержащих анестетиков и эпидуральной анальгезии. Благоприятные эффекты, достигаемые при совместном использовании эпидуральной блокады и общей анестезии, проявляются в следующем: достигается высокий уровень управляемости анестезиологическим пособием; сохраняются компенсаторные резервы организма; обеспечивается надёжная многокомпонентная защита от боли; отмечается быстрое пробуждение пациента без явлений остаточной депрессии; гарантируется полноценная анальгезия на этапе выхода из наркоза [64, 65].

Применяемые сегодня ингаляционные анестетики имеют выраженный спектр побочных эффектов [66, 67]. Среди часто применяемых в клинической практике средств для ингаляционного наркоза особое место занимает севофлуран, который относится к классу галогенсодержащих

производных. К числу несомненных преимуществ этого лекарственного препарата относят: стабильность гемодинамических показателей на фоне его использования, наличие эффекта фармакологического preconditionирования миокарда, а также отсутствие феномена коронарного обкрадывания при одновременном выраженном коронаролитическом действии. Именно поэтому анестезия с применением газового анестетика севофлуран рассматривается как метод выбора у пациентов, страдающих ишемической болезнью сердца (ИБС) [67, 68, 69].

Однако рутинное использование севофлурана может быть ограничено его угнетающим влиянием на сердечно-сосудистую систему, которое может быть усилено при использовании высоких эпидуральных блокад у истощенных пациентов с раком желудка.

В этом контексте особого внимания заслуживает применение инертного газа ксенона. Российская Федерация занимает лидирующие позиции в мировой практике по объёму клинического использования ксенона в анестезиологии; именно наша страна первой в мире официально разрешила его практическое применение в качестве ингаляционного анестетика (приказ Министерства здравоохранения РФ №363 от 1999 года) [11, 14, 16, 17, 18, 21].

Данный газ характеризуется экологической безопасностью, отсутствием горючих и взрывоопасных свойств, а также нетоксичностью. По своей наркотической силе ксенон значительно опережает закись азота. Анестезия ксеноном отличается высокой степенью управляемости, что обусловлено его низкой растворимостью в крови; данное свойство в комбинации с применением низкотоковой (Minimal flow) техники позволяет заметно сократить финансовые расходы, связанные с его использованием [21, 70].

Ксенон является инертным газом, который не вступает в химические реакции, однако он способен влиять на физико-химические свойства фосфолипидов – основных структурных элементов клеточных мембран и

синапсов. Это, в свою очередь, ведёт к снижению выработки гуморальных медиаторов и к обратимому нарушению проведения нервного импульса. По итогам проведённых экспериментальных и клинических наблюдений установлено, что ксенон преимущественно взаимодействует с NMDA-рецепторами (N-метил-D-аспартатного типа), которые экспрессируются как в центральной, так и в периферической частях нервной системы. Данный газ покидает организм в исходной, химически неизменной форме через лёгкие. По степени наркотической активности ксенон в 1,5-2 раза превосходит закись азота. Показатель минимальной альвеолярной концентрации (МАК) для ксенона, согласно сведениям различных исследователей, варьирует в границах 50-71 %, тогда как для закиси азота соответствующая величина достигает 105 % [11, 17, 20]. В отличие от галогенсодержащих анестетиков и ДММ у ксенона отсутствует отрицательный инотропный эффект. Многие эффекты анестезии ксеноном ряд авторов объясняют прямым действием на миокард и влиянием на вегетативную и гуморальную регуляцию артериального давления. Большинство работ отечественных специалистов свидетельствует о том, что ксенон не влияет на ЧСС, время атриовентрикулярной проводимости, коронарный кровоток и фракцию выброса. В большинстве отечественных и зарубежных работ отмечается либо достоверное увеличение параметров сократимости сердца, либо отсутствие влияния ксенона на контрактильность левого и правого желудочка [17, 18, 21, 22, 24, 25, 30, 71].

По данным церебральной оксиметрии и селективной доплерографии, ксенон вызывает умеренное увеличение мозгового кровотока, тогда как при фторотановом наркозе данный показатель возрастает значительно сильнее и сохраняется дольше. При этом на фоне ксеноновой анестезии регистрируется снижение утилизации глюкозы тканями головного мозга, что, вероятно, обусловлено выраженными нейропротекторными свойствами газа [27, 28, 72, 73, 74]. Отсутствие токсичности у ксенона, дополненное его способностью защищать нервную ткань, заметно расширяет границы использования этого

газа в медицине, причём не только в области нейрохирургических операций и интенсивной терапии неврологических больных [20]. Использование ксенона в качестве средства для наркоза сопровождалось заметно выраженным анаболическим действием, что находило отражение в статистически достоверном повышении концентрации соматотропного гормона (СТГ), а также в формировании более благоприятных соотношений как между СТГ и кортизолом, так и между АКТГ и СТГ по сравнению с другими анестезиологическими подходами [17].

Анализ метаболических эффектов ксенона показал, что его введение не приводит к возрастанию уровней лактата и пирувата, что служит убедительным доказательством высокой противострессовой защиты, реализуемой этим препаратом. Кроме того, ксенон не вызывает значимых колебаний в ферментативном и электролитном составах крови, а также в прочих биохимических показателях, и не оказывает отрицательного влияния на обмен углеводов, белков и липидов. Негативного воздействия на функции печени и почек также выявлено не было. Параллельно зарегистрировано статистически значимое снижение показателей, отражающих интенсивность процессов перекисного окисления липидов [11, 17].

Благодаря своим исключительным свойствам как агента для наркоза, ксенон применим в очень широком круге клинических сценариев. В этот перечень входят: общая хирургия, урология, травматология, ортопедия, неотложная хирургия – в особенности для пациентов с сопутствующей кардиоваскулярной патологией, которые принадлежат к группе высокого операционно-анестезиологического риска [12, 17, 76]. Далее следует нейрохирургия (операции на центральной и периферической нервной системе), прежде всего с применением микрохирургических техник, когда для различения чувствительных и двигательных волокон при вмешательствах на нервных стволах требуется вербальный контакт с пациентом [27, 28, 72, 73, 74-76]. Педиатрическая хирургия – как в эндотрахеальной, так и в масочной форме [65, 77]. Ксенон также находит применение при обработке

ожоговых поверхностей, перевязках, биопсиях, выполнении болезненных манипуляций, для купирования острого болевого синдрома (при травматическом шоке, инфаркте миокарда, стенокардии, почечной либо печёночной колике) [78]. Дополнительно он используется как антидепрессант для коррекции абстинентного синдрома, невротических и тревожно-стрессовых расстройств, при терапии дизартрии, моторной афазии и иных неврологических нарушений. Наконец, в неотложной медицинской практике ксенон задействуют для устранения боли при ожогах, инфаркте миокарда, стенокардии и повреждениях опорно-двигательного аппарата [21, 74].

Клинический опыт применения ксенона в различных хирургических дисциплинах убедительно продемонстрировал его существенные преимущества перед другими ингаляционными анестетиками. Так, при обширных резекциях печени использование ксенона обеспечивало более стабильную гемодинамику и надёжную анестезиологическую защиту, причём показатели доставки кислорода к печёночной паренхиме и объём печёночного кровотока на фоне ксенонового наркоза оказались самыми высокими по сравнению с анестезией, проводимой закисью азота в сочетании с нейролептанальгезией (НЛА) либо кетаминотранквилизатором [64]. Это открывает перспективы для применения ксенона при критических состояниях и органной дисфункции. Специалисты, обеспечивавшие анестезию при трансплантации сердца, также указывают на целесообразность использования ксеноновой анестезии ввиду той эффективной защиты, которую она предоставляет как до начала перфузии, так и после её завершения [48].

Раннее возвращение ясного сознания у пациентов, перенёсших хирургическое вмешательство, давало возможность без промедления инициировать их физическую активность. Главным преимуществом ксенона в данной клинической ситуации выступило абсолютное отсутствие какого-либо негативного влияния на параметры центральной гемодинамики, в том

числе на фоне уже диагностированной ишемии миокарда, а также полное отсутствие рвоты и угнетения функции дыхания. Как отмечает профессор И. А. Козлов, ксенон не имеет равных в качестве альтернативного средства в кардиоанестезиологии, педиатрической практике, акушерстве и гинекологии. Этот газ усиливает кровоток в коронарных сосудах и служит оптимальным анестетиком для пациентов с повреждённой сердечной мышцей, с патологией лёгких и с заболеваниями центральной нервной системы [78].

По данному направлению Россия удерживает бесспорное первенство и на текущий момент накопила наиболее значительный в мире опыт по практическому применению ксенона в роли ингаляционного наркозного средства, а также располагает максимально обширной теоретической и экспериментальной базой. В настоящее время имеются данные о том, что ксенон может использоваться при онкологических хирургических вмешательствах: при раке молочной железы (радикальная мастэктомия), при раке щитовидной железы (тиреоидэктомия), а также с целью коррекции дезадаптационного синдрома, который развивается на фоне проведения химиотерапевтических курсов после радикальных операций. Показано, что проведение анестезии с использованием ксенона сопровождается снижением нагрузки на регуляторные механизмы в первые сутки после операции, что способствует сбережению резервов защиты организма и формированию благоприятной адаптационной тактики. Ксеноновая анестезия не угнетает ни клеточные, ни гуморальные факторы иммунитета, а также проявляет защитное действие по отношению к функциональной способности нейтрофильных фагоцитов в НСТ-тесте. Дополнительно зафиксированы стабильные показатели гемодинамики в ходе операции, комфортное пробуждение, более мягкое течение послеоперационного этапа и отсутствие тошноты с рвотой [79].

В последнее время большой интерес анестезиологов России и других стран привлек альфа₂-агонист ДММ. Показание к применению ДММ расширились, помимо использования с целью седации в реанимации,

препарат используют в анестезиологической практике. Комплексное воздействие дексмедетомидина (ДММ) на организм проявляется в изменении функциональной активности многих органов и систем, что реализуется через стимуляцию α_2 -адренорецепторов. Данные рецепторы существуют в нескольких подтипах, среди которых в качестве основных выделяют α_2A -, α_2B - и α_2C -типы. α_2A -рецепторы находятся преимущественно в структурах головного мозга, локализуясь в основном на пресинаптических мембранах нервных окончаний. При их стимуляции происходит подавление активности аденилатциклазы внутри клеток, что приводит к уменьшению проникновения ионов кальция в пресинаптические окончания. В результате этого угнетается выделение норадреналина в синаптическое пространство. Именно с влиянием на эти рецепторы, сконцентрированные в зоне голубоватого пятна (*locus coeruleus*) стволового отдела головного мозга, принято связывать большинство терапевтических эффектов α_2 -адреномиметиков – а именно, антиноцицептивный, анксиолитический, седативный, симпатолитический (включая гипотензивный) и гипотермический. α_2B -рецепторы, подобно α_1 -адренорецепторам, локализуются в основном в гладкомышечных клетках сосудистой стенки. Их стимуляция обуславливает начальный прессорный ответ при введении ДММ, а также нивелирует гипотензивный эффект, опосредованный центральными α_2A -адренорецепторами [33, 80].

Использование ДММ в качестве дополнительного агента при проведении анестезии позволяет добиться определенных преимуществ у некоторых категорий больных [32, 81-83]. Результаты обширной серии клинических исследований убедительно подтвердили, что дексмедетомидин (ДММ) обладает выраженными органопротекторными свойствами. В исследовании Wang B. J. и соавторов (2018), охватившем 700 пациентов старше 65 лет, были получены следующие результаты: послеоперационный делирий возник у 79 (23 %) из 350 участников, получавших плацебо, в то время как среди 350 человек, которым дексмедетомидин вводился на протяжении семи суток, данное осложнение зафиксировано только в 32 (9 %)

случаях. Анализ в постоперационном периоде показал, что длительность делирия в группе ДММ была значимо короче. У пациентов, поступивших в реанимационное отделение с эндотрахеальной трубкой, средний промежуток времени до экстубации оказался больше в группе плацебо. Интенсивность болевых ощущений в зоне хирургического доступа, оцениваемая как в покое, так и при движении, была существенно ниже в группе с ДММ через 3 часа ($p < 0,0001$), 6 часов ($p < 0,0001$) и 24 часа ($p = 0,001$) после операции, однако средняя разность баллов по числовой рейтинговой шкале (NRS) между группами была невелика [80]. Метаанализ, проведенный Х. Liu и объединивший 8 исследований (всего 969 пациентов: 481 в группе ДММ и 488 – в группе пропофола), перенёсших клапанные вмешательства на сердце, аортокоронарное шунтирование либо сочетанные кардиохирургические операции, показал, что дексметомидин имеет преимущество перед пропофолом: оно выражалось в более низкой частоте развития делирия и в укорочении времени до экстубации. При этом частота артериальной гипотензии и фибрилляции предсердий в сравниваемых группах достоверно не отличалась [84].

В ряде работ было установлено, что на фоне анестезии с применением ДММ снижались уровни кардиоспецифических маркеров, высокочувствительного С-реактивного белка, норадреналина и кортизола; сокращалась продолжительность искусственной вентиляции лёгких и время пребывания в реанимации; отмечалось уменьшение давления в лёгочной артерии, рост сердечного индекса у пациентов, оперированных с использованием искусственного кровообращения; а также уменьшались годовичная летальность, общее количество послеоперационных осложнений и частота их развития [85,86]. Следует особо отметить благоприятное действие ДММ в плане ослабления воспалительной реакции при аортокоронарном шунтировании. Дексметомидин снижал концентрацию циркулирующих провоспалительных цитокинов – фактора некроза опухоли-альфа (TNF- α), интерлейкина-6 (IL-6) и интерлейкина-8 (IL-8), одновременно повышая

содержание противовоспалительного цитокина IL-10. Эти данные свидетельствуют о том, что дексметомидин угнетает воспалительные реакции и усиливает кардиопротекторный потенциал у больных, оперированных в условиях искусственного кровообращения [33, 87]. В сердечно-сосудистой хирургии инфузия ДММ в небольших дозировках позволяет достигать большей стабильности гемодинамических показателей как в ходе общей анестезии, так и в раннем послеоперационном периоде, особенно у детей. Полезными свойствами ДММ являются наличие анальгетического эффекта (особенно в плане потенцирования действия опиоидных анальгетиков) и отсутствие угнетения дыхательной функции [33].

Данные о влиянии анестезии ксеноном, ДММ, других галогенсодержащими ингаляционными анестетиками на уровень инсулинемии и гликемии в периоперационном периоде крайне немногочисленны. Между тем как эти данные критично важны, так как в настоящее время возрастает количество онкологических больных имеющих в качестве сопутствующих заболеваний ожирение, метаболический синдром и сахарный диабет второго типа [48, 51, 88, 89].

Так в работах Рыловой А. В. (2011, 2014) отмечено отсутствие влияния ксенона на кровоток в головном мозге и значительное снижение метаболизма клеток головного мозга (снижение уровня потребления глюкозы) при отсутствии значимых колебаний уровня глюкозы в периоперационном периоде у нейрохирургических больных [26, 72].

В работе Такака Т. et al. (2005) инсулиногенный индекс (изменение концентрации иммунореактивного инсулина/изменение концентрации глюкозы), острый инсулиновый ответ и скорость исчезновения глюкозы были значительно ниже во всех группах анестезии с севофлураном или изофлураном, чем в контрольной группе (пациенты из этих же групп, те же тесты в состоянии бодрствования). Авторы сделали заключение, что анестезия севофлураном ухудшает толерантность к глюкозе в той же степени, что и изофлураном. Сниженная толерантность к глюкозе во время

анестезии севофлураном или изофлураном не зависит от препарата и дозировки до 1,5 МАК [67].

Резюмируя представленный материал, важно отметить, что обеспечение полноценной и безопасной аналгезии при хирургическом лечении пациентов, страдающих раком желудка, представляет собой сложную задачу клинического характера. Это обусловлено тем, что онкологические вмешательства характеризуются значительной травматичностью и крупным объёмом, которые диктуются строгими правилами абластики. Анестезиологическое пособие при таких операциях должно строиться на принципах предупредительности и многокомпонентности с акцентом на превентивную блокаду патологической афферентной импульсации, источником которой служит зона операционной раны.

Применение комбинированной схемы анестезии с ингаляционным использованием ксенона и внутривенным введением ДММ в сочетании с эпидуральной аналгезией позволяет использовать положительные свойства каждого компонента, а также добиться выраженных положительных эффектов за счет синергизма, и нивелировать побочные эффекты отдельно взятого компонента предложенной методики. Это позволит обеспечить максимальную анестезиологическую защиту при минимальных побочных эффектах, что очень важно для онкологических пациентов с выраженными сопутствующими патологиями.

ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе проанализированы результаты лечения больных местнораспространенным раком желудка, находившихся на лечении в отделении торакоабдоминальной онкологии НИИ онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» в период с 2012 по 2019 года.

2.1 Общая характеристика клинического материала

В исследование вошли 53 больных с морфологически верифицированным диагнозом рак желудка II-III стадий.

Включение пациентов в исследование осуществлялось при наличии следующих критериев:

- местнораспространенный, морфологически верифицированный операбельный рак желудка;
- общее состояние, расцененное как удовлетворительное (показатель по шкале Карновского не ниже 60 %);
- наличие добровольного информированного согласия пациента на участие в исследовании.

Основания для исключения пациентов из исследования:

- установленная неоперабельность рака желудка;
- тяжёлое общее состояние, наличие сопутствующих заболеваний в фазе декомпенсации (величина индекса Карновского менее 60 %);
- отказ больного от предлагаемого лечения, а также отказ от участия в исследовании;
- возникновение интраоперационных осложнений, необходимость проведения гемотрансфузии.

Формирование групп больных проводилось проспективно, методом «случай – контроль», с соблюдением принципа независимого включения, обеспечивающего однородность исследуемых групп. Дизайн исследования представлен на рисунке 1. Все больные были разделены на две группы методом «случай-контроль»: основную группу составили 27 больных пациента, которым проводилась комбинированная анестезия ксеноном и дексметомидином в сочетании с эпидуральной анальгезией; контрольную группу - 26 больных раком желудка, которым проводилась анестезия севофлураном в сочетании с эпидуральной анальгезией.

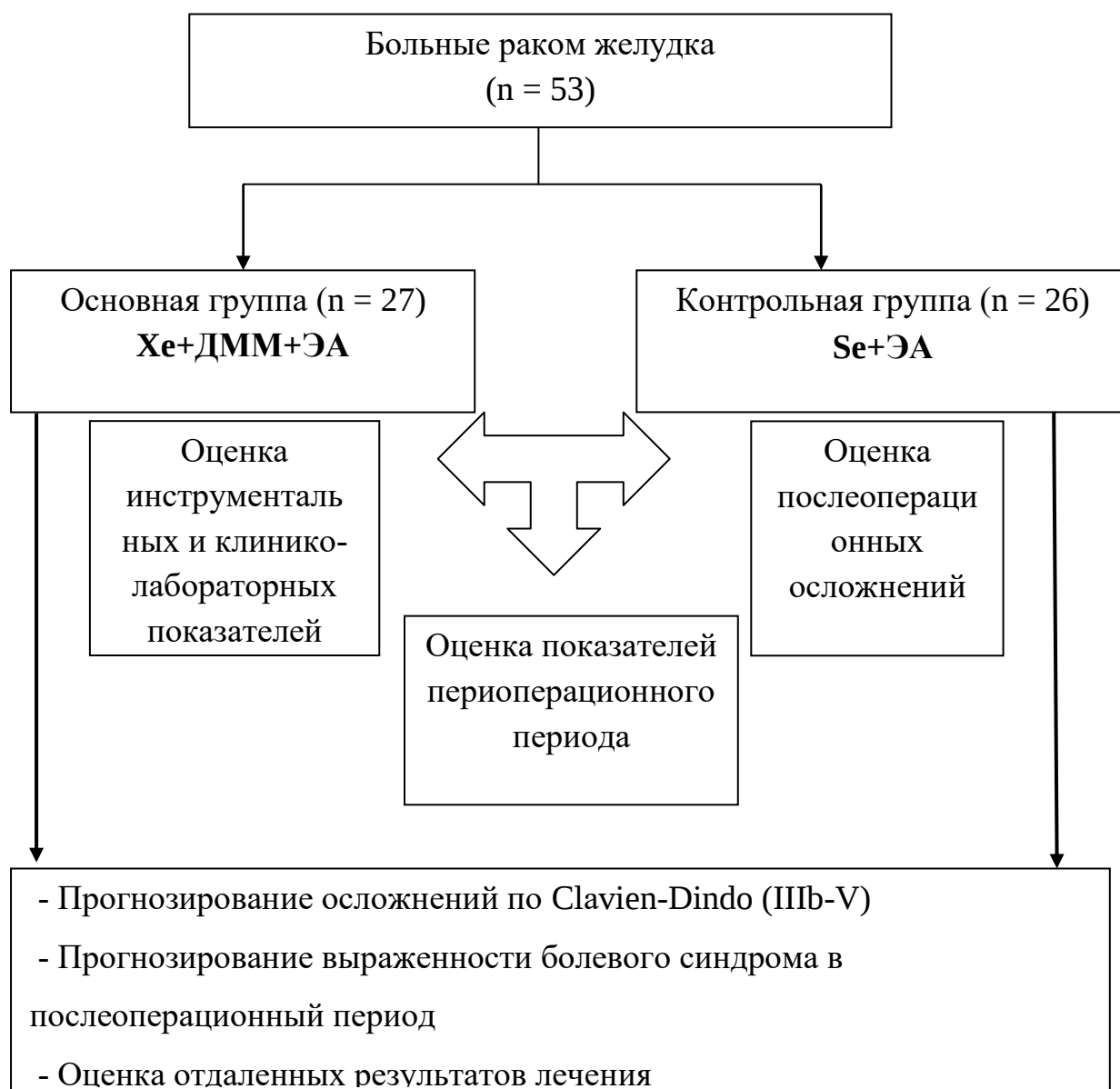


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Клинико-морфологическая характеристика сравниваемых групп представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Клинико-морфологическая характеристика больных раком желудка

Параметры	Количество больных, абс.ч. (%)		р
	I (основная группа, Хе+ДММ+ЭА) (n = 27)	II (контрольная группа, Se+ЭА) (n = 26)	
Пол			
Мужской	13 (48,2 %)	14 (53,8 %)	>0,05
Женский	14 (51,8 %)	12 (46,2 %)	
Возраст, лет, М ± m	63,3 ± 7,30	63,1 ± 7,50	>0,05
Стадия по TNM			
T2N0M0	6 (22,2 %)	5 (19,2 %)	>0,05
T3N0M0	3 (11,1 %)	3 (11,5 %)	
T3N1M0	2 (7,4 %)	4 (15,3 %)	
T3N2M0	2 (7,4 %)	1 (3,8 %)	
T4aN0M0	3 (11,1 %)	3 (11,5 %)	
T4aN1M0	4 (14,8 %)	2 (7,7 %)	
T4aN2M0	2 (7,4 %)	3 (11,5 %)	
T4bN1M0	2 (7,4 %)	4 (14,8 %)	
T4bN2-3M0	2 (7,4 %)	2 (7,7 %)	
Гистологический тип опухоли			
Аденокарцинома	16 (59,3 %)	19 (73,1 %)	>0,05
Перстневидно-клеточный рак	11 (40,7 %)	7 (26,9 %)	
Степень дифференцировки первичной опухоли			
G1	4 (14,8 %)	3 (11,5 %)	>0,05
G2	7 (25,9 %)	5 (19,2 %)	
G3	16 (59,3 %)	18 (69,2 %)	

Параметры	Количество больных, абс.ч. (%)		р
	I (основная группа, Хе+ДММ+ЭА) (n = 27)	II (контрольная группа, Se+ЭА) (n = 26)	
Локализация первичной опухоли			
КЭР Зиверт-II	3 (11,1 %)	-	>0,05
Кардиальный отдел	2 (7,4 %)	6 (23,1 %)	
Тело желудка	12 (44,4 %)	11 (42,3 %)	
Пилороантральный отдел	10 (37,0 %)	9 (34,6 %)	
Примечания:			
1 КЭР – кардиоэзофагеальный рак;			
2 р рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни.			

После всестороннего обследования, в которое входили клинико-лабораторные, рентгенологические, ультразвуковые, эндоскопические и морфологические методы, а также магнитно-резонансная томография, было проведено формирование групп, предназначенных для последующего сравнения.

При сравнительной оценке групп исследования статистически значимых различий по основным клинико-морфологическим показателям не было выявлено (таблица 1), что позволило провести дальнейшее исследование. В обеих группах преобладали пациенты со злокачественными новообразованиями, поражающими тело желудка, в основной группе – 12 (44,4 %), в контрольной – 11 (42,3 %) соответственно ($p > 0,05$) и с местнораспространенной первичной опухолью – по 18 больных в каждой из сравниваемых групп, что составило 66,7 % и 69,2 % соответственно ($p > 0,05$).

Объем оперативного вмешательства и характеристика оперативного этапа лечения у больных раком желудка представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Объем оперативного вмешательства и характеристика оперативного этапа лечения у больных раком желудка

Параметры	Количество больных, абс.ч. (%)		р
	I (основная группа, Хе+ДММ+ЭА) (n = 27)	II (контрольная группа, Se+ЭА) (n = 26)	
Объем оперативного вмешательства			
Субтотальная дистальная резекция желудка (СДРЖ)	12 (44,4 %)	12 (46,2 %)	>0,05
в т.ч. комбинированные СДРЖ	1 (3,7 %)	1 (3,8 %)	
Гастрэктомия (ГЭ)	15 (55,6 %)	14 (53,8 %)	
в т.ч. комбинированные ГЭ	7 (25,9 %)	5 (19,2 %)	
Продолжительность операции, мин, М ± m	156 ± 11,6	156 ± 11,7	>0,05
Продолжительность анестезии, мин, М ± m	185 ± 13,9	188 ± 14,5	>0,05
Примечание - р рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни.			

Всем пациентам, согласно разработанной комбинированной лечебной тактике, было выполнено радикальное хирургическое пособие. Все оперативные вмешательства проводились одним и тем же коллективом хирургов, тогда как анестезиологическое сопровождение во всех случаях обеспечивал один врач-анестезиолог.

В обеих группах в плановом порядке с использованием лапаротомного доступа были выполнены следующие оперативные вмешательства: гастрэктомия – 29 больным, субтотальная дистальная резекция желудка – 24 больным, объем оперативного пособия в сравниваемых группах был одинаков (таблица 2), во всех случаях выполнялась перигастральная

лимфодиссекция D2. Операции с резекцией смежных органов в основной группе перенесли 8 (29,6 %), в том числе комбинированные СДРЖ – 1 (3,8 %) пациент, комбинированные гастрэктомии – 7 (29,5 %), в контрольной группе – 1 (3,7 %) и 5 (19,2 %) больных. Чаще всего выполнялись комбинированные гастрэктомии с одномоментной резекцией поперечно-ободочной кишки (n = 2 в основной группе, n = 3 в контрольной группе); в 3-х случаях в основной группе ГЭ сочеталась с резекцией ниже-грудного сегмента пищевода из лапаротомного доступа с формированием эзафагоэнтероанастомоза в заднем средостении; по одному больному в каждой из групп была выполнена комбинированная ГЭ с резекцией поперечно-ободочной кишки и хвоста поджелудочной железы со спленэктомией.

Проведённое всестороннее предоперационное исследование показало высокую степень распространённости клинически значимой коморбидной патологии среди обследованных пациентов (таблица 3). Более 50 % пациентов из обследованной когорты имели диагностированные сердечно-сосудистые нарушения, а именно: гипертоническую болезнь IIА-III стадии, а также ишемическую болезнь сердца, клинически проявлявшуюся стенокардией напряжения, относящейся к I–III функциональным классам. В 13,2 % случаев был зафиксирован церебральный атеросклероз с сопутствующими признаками сосудистой недостаточности. Помимо перечисленного, у пациентов регистрировались сопутствующие заболевания дыхательной системы, почечной паренхимы, эндокринных желёз и другие. В структуре некардиологической патологии лидирующую позицию занимал сахарный диабет 2-го типа – его частота составила 5 (18,5 %) и 4 (15,4 %) случая соответственно (таблица 3), что полностью коррелирует с опубликованными данными о распространённости данной эндокринопатии среди пациентов старших возрастных групп [50].

Таблица 3 – Распределение больных в зависимости от характера сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Количество больных, абс.ч. (%)		p
	I (основная группа, Хе+ДММ+ЭА) (n = 27)	II (контрольная группа, Se+ЭА) (n = 26)	
ИБС, стенокардия напряжения I-III ФК	6 (22,0 %)	6 (23,0 %)	>0,05
Нарушения сердечного ритма	3 (11,0 %)	2 (7,7 %)	>0,05
Гипертоническая болезнь	12 (44,4 %)	10 (38,5 %)	>0,05
Хронические нарушения мозгового кровообращения	3 (11,0 %)	4 (15,4 %)	>0,05
Сахарный диабет II типа	5 (18,5 %)	4 (15,4 %)	>0,05
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	3 (11,0 %)	3 (11,5 %)	>0,05
МКБ, хронический пиелонефрит	3 (11,0 %)	3 (11,5 %)	>0,05
Примечание - p рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни.			

Важно отметить, что у 74,2 % больных из основной группы и у 70,6 % пациентов, составивших группу для сравнения, злокачественное новообразование желудка сочеталось не с одной, а сразу с двумя и даже с несколькими клинически значимыми сопутствующими нозологиями. Вполне очевидно, что наличие у одного пациента целого ряда хронических

заболеваний в значительной мере повышает степень риска, связанного с проведением анестезии.

Формирование групп осуществлялось с опорой на классификацию степеней риска при общей анестезии, которая используется Американским обществом анестезиологов (ASA).

Распределение пациентов по перечисленным категориям анестезиологического риска отражено в таблице 4.

Таблица 4 – Распределение больных в сравниваемых группах в зависимости от риска общей анестезии

Категории физического статуса по ASA	Количество больных, абс.ч. (%)		p
	I (основная группа, Хе+ДММ+ЭА) (n = 27)	II (контрольная группа, Se+ЭА) (n = 26)	
ASA I	1 (3,7 %)	1 (3,9 %)	>0,05
ASA II	15 (55,6 %)	14 (53,8 %)	>0,05
ASA III	11 (40,7 %)	11 (42,3 %)	>0,05
Примечание - p рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни.			

С целью снижения операционно-анестезиологического риска для каждого пациента была проведена программа предоперационной подготовки, направленная на максимально достижимую коррекцию имеющейся сопутствующей патологии.

Таким образом, клинические группы, составленные из пациентов с раком желудка для участия в настоящем исследовании, можно признать репрезентативными и сравнимыми по следующим ключевым характеристикам: половой состав, возрастные параметры, распространённость и локализация злокачественного новообразования, объём выполненного оперативного пособия и связанная с ним интраоперационная кровопотеря, характер и длительность оперативного

вмешательства, наличие коморбидных состояний, категория анестезиологического риска, а также общая продолжительность анестезии.

2.2 Методики анестезиологического пособия в сравниваемых группах

Все анестезиологические пособия выполнены на наркозно-дыхательном аппарате АХеОМА (Финляндия), разработанном для проведения низкотоочной ингаляционной анестезии ксеноном и севофлураном (рисунок 2).

Стандартная премедикация проводилась в операционной и включала в себя: атропин 0,5 мг и фентанил 0,1 мг. Пациентам обеих групп в операционной с соблюдением правил асептики и антисептики на уровне Th7-Th9 в эпидуральное пространство был установлен катетер, куда способом постоянной инфузии со скоростью 5-15 мл/час вводили: 0,2 % наркопин +0,005 % фентанил +0,1 % адреналин, по методике G. Niemi и H. Breivik (2003), Е. С. Горобца [90].



Рисунок 2 – Наркозно-дыхательный аппарат АХеОМА

Индукцию в обеих группах проводили пропофолом 2-2,5 мг/кг веса, затем на фоне введения миорелаксантов проводилась интубация трахеи.

Болюсное ведение фентанила пациентам обеих групп проводили по усмотрению анестезиолога в травматичные этапы операции. Инфузионная терапия во время операции была минимальна, учитывая отсутствие кровопотери, и в обеих группах проводилась по одинаковой схеме.

Пациенты не получали перед операцией антикоагулянтной терапии, в послеоперационном периоде проводилась тромбопрофилактика в виде эластической компрессии нижних конечностей и назначением НМГ – Эноксапарин в дозе 0,4 мг 2 раза в сутки.

2.2.1 Методика анестезиологического пособия в основной группе

После поступления в операционную и установки венозного доступа начинается в/в введение ДММ в дозе 0,6-0,8 мкг/кг/ч. Затем осуществляется пункция эпидурального пространства лежа на боку на уровне Т7-Т9 и вводят тест дозу 40 мг лидокаина, далее осуществляют катетеризацию эпидуральным катетером, после установки которого начинают инфузию анальгетической смеси: 47 мл 0,2 % ропивакаина; 2 мл 0,005 % фентанила; 0,1 мл 0,1 % адреналина со скоростью 5 мл/ч. Затем внутривенно вводят 0,5-1,0 мл 0,1 % атропина и 2 мл 0,005 % фентанила, индукцию осуществляют пропофолом 2-2,5 мг/кг, миорелаксацию проводят рокурония бромидом (эсмерон) 0,6 мг/кг, проводят интубацию, денитрогенизацию путем ИВЛ с управлением по объему в режиме нормовентиляции с поддержанием EtCO₂ на уровне 35 ± 2 мм.рт.ст.в течение 8-10 мин 100 % кислородом по полуоткрытому контуру до получения на газоанализаторе 99 % кислорода в дыхательном контуре, после перехода на закрытый контур подачу кислорода временно прекращают, а дыхательный мешок полностью опорожняют, далее в закрытый контур наркозного аппарата быстро подают ксенон, однократно заполняя дыхательный мешок, начинают вентиляцию чистым Хе потоком

150-300 мл в мин под контролем FiO_2 до снижения концентрации кислорода в дыхательном контуре, равной 40 %, и концентрации Xe 60 %. При достижении устойчивого равновесия в соотношении $\text{Xe}:\text{O}_2$ 60:40 поток Xe снижают до 0-100 мл/мин, а в контур начинают подачу кислорода в дозе 4 мл/кг. На всех этапах проводится в/в введение дексмететомидина, в том числе в период денитрогенизации. Под контролем гемодинамики дозировка дексмететомидина может изменяться в пределах 0,3-0,6 мкг/кг/ч. Перед началом ушивания операционной раны подачу ксенона прекращают. После окончания операции наркозный аппарат переводят в полуоткрытый контур, поток кислорода увеличивают до 5 л/мин, вводят сугаммадекс натрия (брайдан) из расчета использованного рокурония бромида (эсмерон), экстубируют пациента. В раннем послеоперационном периоде продолжают введение анальгетической смеси в эпидуральное пространство со скоростью 5 мл/ч под контролем гемодинамики.

Основным гипнотиком являлся ксенон, но введение ДММ продолжали на протяжении всей операции с необходимой коррекцией дозы с целью достижения необходимой глубины седации по клинической картине и BIS. Введение дексмететомидина прекращали за 20 минут до окончания операции.

В основной группе проводилась низкпоточная анестезия, поток Xe составлял 0-160 мл/мин, общий расход 16 (15-17,5) л.

2.2.2 Методика анестезиологического пособия в контрольной группе

После поступления в операционную проводили установку венозного доступа. Затем осуществляется пункция эпидурального пространства лежа на боку на уровне T7-T9 и вводят тест дозу 40 мг лидокаина, далее осуществляют катетеризацию эпидуральным катетером, после установки которого начинают инфузию анальгетической смеси: 47 мл 0,2 % ропивакаина; 2 мл 0,005 % фентанила; 0,1 мл 0,1 % адреналина со скоростью

5 мл/ч. Затем внутривенно вводят 0,5-1,0 мл 0,1 % атропина и 2 мл 0,005 % фентанила, индукцию осуществляют пропофолом 2-2,5 мг/кг, миорелаксацию проводят рокурония бромидом (эсмерон) 0,6 мг/кг, проводят интубацию. Пациентам контрольной группы после интубации проводили ИВЛ с управлением по объему в режиме нормовентиляции FiO_2 0,4 с поддержанием EtCO_2 на уровне 35 ± 2 мм.рт.ст., проводили низкпоточную анестезию севофлураном в необходимой концентрации по показателям МАС. После окончания операции наркозный аппарат переводят в полуоткрытый контур, поток кислорода увеличивают до 5 л/мин, вводят сугаммадекс натрия (брайдан) из расчета использованного рокурония бромида (эсмерон), экстубируют пациента. В контрольной группе дексметомидин не вводили.

2.3 Методы исследования в сравниваемых группах

2.3.1 Оценка адекватности анестезиологического пособия

С целью оценки эффективности анестезиологической защиты применялись сведения, полученные при мониторинге физиологического состояния пациентов, итоги клинического наблюдения за динамикой и результативностью наркоза, а также совокупность инструментальных и лабораторных методик, которая включала в себя анализ параметров гемодинамики и показателей BIS-мониторинга.

Интраоперационный контроль в рамках Гарвардского стандарта выполнялся у всех без исключения пациентов.

Регистрация исследуемых параметров проводилась в следующие заранее установленные временные точки:

1 точка – исходное состояние пациента в предоперационном периоде (утренние часы дня проведения операции);

2 точка – этап оперативного вмешательства, который характеризуется максимальной травматичностью (мобилизация удаляемого макропрепарата);

3 точка – после проведения экстубации трахеи (извлечения эндотрахеальной трубки).

Аналізу подвергались следующие гемодинамические показатели, оцениваемые с помощью технологии esCCO (estimated continuous cardiac output – расчетный непрерывный сердечный выброс представляет собой систему измерения сердечного выброса, которая использует время прохождения пульсовой волны и стандартные параметры мониторинга – ЭКГ, SpO₂, а также неинвазивного АД или инвазивного АД для непрерывного и неинвазивного определения сердечного выброса в режиме реального времени): систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление (САД, ДАД, сАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), расчётный непрерывный сердечный выброс (pNCV), расчётный сердечный индекс (pСИ), расчётный ударный объём сердца (pУО), расчётный ударный индекс (pУИ), а также уровень насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурация, SpO₂).

Глубина наркоза определялась посредством BIS-мониторинга. Эта система мониторинга включает BIS-датчик (одноразовый лобный электрод), соединительный кабель пациента, цифровой преобразователь сигнала (модуль), процессор BIS и отображающий экран. В основе BIS-системы лежат эмпирически и статистически выведенные алгоритмы оценки глубины сна, базирующиеся на анализе большого числа электроэнцефалографических записей.

Электроэнцефалограмма пациента после оцифровки и устранения артефактов подвергается трём типам анализа, охватывающим временные, частотные и спектральные характеристики сигналов. BIS-индекс представляет собой числовое значение в диапазоне от 0 до 100, позволяющее судить об уровне сознания пациента. Показатель BIS, равный 100, соответствует полному бодрствованию (ясное сознание). Значение BIS, равное 0, свидетельствует о полной электрической неактивности мозга. При выполнении общей анестезии наилучший коридор значений BIS-индекса

находится в пределах 40-60, что соответствует средней степени углубления наркоза при малой вероятности сохранения у пациента ясного сознания. Для режима седации наиболее подходящими считаются величины от 60 до 70 (небольшой риск развития воспоминаний о проведённых процедурах). Отдельные авторы допускают, что для достижения полноценной седации показатель BIS может превышать 70, однако в этом случае возрастает опасность того, что больной не выключит сознание и у него могут возникнуть отдельные фрагменты памяти о совершаемых манипуляциях. Значение BIS ниже 40 интерпретируется как указание на чрезвычайно глубокий наркоз. Любое числовое значение индекса BIS вычисляется на основании электроэнцефалографической записи длительностью от 15 до 30 секунд, в связи с чем оно отражает статус пациента непосредственно перед самым расчётом [91].

Результаты проспективных исследований клинической направленности продемонстрировали, что удержание BIS-индекса в границах 40-60 обеспечивает необходимый анестезиологический эффект и способствует более лёгкому пробуждению оперированного человека после прекращения подачи наркотических агентов. Использование BIS-мониторинга становится абсолютно незаменимым мероприятием на стадии выхода из анестезии. Отслеживание степени глубины наркотического сна даёт анестезиологу возможность точно контролировать пробуждение пациента, своевременно и адекватно производить такие действия, как переключение больного на самостоятельный тип дыхания и удаление эндотрахеальной трубки. Для регистрации перечисленных параметров применялся анестезиологический монитор модели BSM-6000K (производство фирмы Nihon Kohden, Япония).

Оценку интенсивности острого болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде проводили сразу же после завершения хирургического вмешательства. Уровень болевых ощущений измеряли с применением субъективной методики - 10-балльной визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) [63]. Данная шкала выполнена в виде планки длиной 10 см с

нанесённой на неё соответствующей разметкой, как это представлено на рисунке 3. Пациентам предлагалось поставить на этой линии вертикальную отметку, которая соответствовала бы субъективно ощущаемому ими уровню боли.

нет боли _____ самая сильная боль				
нет боли	лёгкая	средняя	сильная	очень сильная

Рисунок 3 – Визуально-аналоговая шкала (ВАШ)

Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) представляет собой прямую линию протяжённостью 10 см. Левая граница этого отрезка соответствует полному отсутствию боли («боли нет»), тогда как правая конечная точка символизирует нестерпимую, крайне мучительную боль («невыносимая боль»). Линия может быть ориентирована как горизонтально, так и вертикально. Пациенту предлагается поставить на этой линии метку, которая соответствует интенсивности испытываемого им в настоящий момент болевого ощущения. Расстояние от начала отрезка («боли нет») до нанесённой пациентом отметки измеряется в сантиметрах и округляется до целого числа. Каждый сантиметр на линии приравнивается к 1 баллу по шкале боли. Если отметка располагается на расстоянии до 2 см, болевой синдром расценивается как слабый; от 2 до 4 см – как умеренный; от 4 до 6 см – как сильный; от 6 до 8 см – как очень сильный; от 8 до 10 см – как невыносимый. При построении регрессионных моделей интенсивность болевого синдрома классифицировалась следующим образом: 1 – слабая боль (0-3 балла), 2 – сильная боль (4-7 баллов), 3 – очень сильная и невыносимая боль (8-10 баллов) [63].

2.3.2 Определение уровня гормонов, цитокинов, острофазного белка и уровня глюкозы в сыворотке крови

С целью анализа состояния системы, ответственной за реализацию стресс-реакции, а также характера цитокинового профиля в зависимости от применяемого метода анестезиологического сопровождения в периоперационном периоде у пациентов из сопоставляемых групп были определены следующие лабораторные параметры: содержание кортизола, инсулина, адренокортикотропного гормона (АКТГ), а также показатели гликемии. Забор биологического материала выполнялся из катетеризированной магистральной вены.

Концентрации цитокинов (интерлейкин-1 β , интерлейкин-6, интерлейкин-8, интерлейкин-10, фактор некроза опухоли альфа), С-реактивного белка (СРБ) и кортизола определялись с помощью иммуноферментных тест-систем, произведённых ЗАО «Вектор-Бест» (Новосибирск), имеющих международные сертификаты ISO 9001 и ISO 13485. Уровень инсулина измерялся реагентным набором «Insulin ELISA» (DRG, Германия), а содержание АКТГ – набором «Biomerica ACTH ELISA» (Германия). Показатели глюкозы в крови оценивались при помощи глюкометра Ассу-Chek (Швейцария).

Подготовка образцов биологического материала для исследований проводилась в лаборатории молекулярной онкологии и иммунологии клиник Томского научно-исследовательского института онкологии.

2.3.3 Исследование системы гемостаза

Анализ влияния выбранной анестезиологической техники на работу системы гемостаза опирался на измерение следующих лабораторных параметров: число тромбоцитов, протромбиновое время (ПВ), активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), тромбиновое

время (ТВ), содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК) и концентрацию фибриногена.

Кроме того, регистрировались параметры ротационной тромбоэластометрии на приборе ROTEM (Германия), включая следующие показатели:

- СТ (clotting time) – длительность процесса свёртывания, интервал от начала анализа до момента, когда амплитуда достигает 2 мм; данный показатель характеризует инициацию гемокоагуляции и образование тромбина;

- CFT (clot formation time) – промежуток времени, необходимый для формирования сгустка, определяемый как интервал между достижением амплитуд 2 мм и 20 мм; отражает полимеризацию фибрина, происходящую под действием фактора XIII и тромбоцитов;

- α-угол – параметр, описывающий кинетику (скоростные характеристики) образования сгустка;

- A(10) – величина амплитуды сгустка через 10 минут от старта реакции, отображающая его плотность и устойчивость в данный временной точке;

- MCF (maximum clot firmness) – максимальная жёсткость сгустка, то есть наибольшая амплитуда, регистрируемая до того момента, когда фибринолиз начинает вызывать её снижение;

- MCE (maximum clot elasticity) – максимальная эластичность (упругость) сгустка, отражающая его механические характеристики; расчёт производится по формуле: $MCE = MCF \times 100 / (100 - MCF)$.

Указанная методика даёт возможность наглядно представить процессы образования и разрушения сгустка и, с помощью специальных активаторов, дифференцированно оценивать внешний и внутренний пути активации коагуляции. При постановке теста EXTEM после добавления реагента startem в образец крови вносили реактив ex-TEM, содержащий фосфолипиды и тканевой фактор (запускает свёртывание по внешнему пути), а также

гепариназу (нейтрализует возможное влияние гепарина в исследуемой пробе). В тесте INTEM в образцы крови добавляли реактив in-ТЕМ, включающий фосфолипиды из кроличьего мозга и эллаговую кислоту, которые активируют внутренний путь коагуляции.

Измерение параметров, изложенных в пунктах 2.3.2 и 2.3.3, проводилось в следующие временные точки:

- первая точка – натощак утром за сутки до операции;
- второй этап – во время операции, на этапе мобилизации макропрепарата;
- третий этап – после экстубации пациента;
- четвёртый этап – в раннем послеоперационном периоде (первые сутки).

В отличие от классических коагулологических тестов, метод ротационной тромбоэластометрии позволяет оценивать не активность отдельных факторов свёртывающей или противосвёртывающей систем, а гемостатическую систему в целом как итог их комплексного взаимодействия [92-94]. Таким образом, тест EXTEM может быть использован в качестве скринингового метода для выявления нарушений гемостаза по внешнему пути, что нередко применяется при отсутствии стандартной или развёрнутой коагулограммы либо в дополнение к ней [10].

2.4 Методы статистической обработки полученных результатов

Обработка полученных результатов выполнялась с использованием программного пакета Statistica версии 10.0. Во всех случаях статистически значимыми считались различия при уровне $p < 0,05$. Для оценки соответствия распределения изучаемых выборок нормальному закону применялся критерий Шапиро – Уилка. Представление данных в таблицах и на графических материалах осуществлялось в формате медианы с указанием

межквартильного интервала. Для проверки достоверности различий между показателями применялись непараметрические статистические критерии: U-критерий Манна–Уитни использовался при попарном сравнении независимых групп, W-критерий Вилкоксона – при попарном сравнении связанных (зависимых) совокупностей, а также выполнялся дисперсионный анализ повторных измерений по методу Фридмана – для анализа связанных выборок. При оценке значимости различий во встречаемости качественных признаков и категориальных переменных использовали критерий Chi-Square с поправкой Йетса, при этом использовали статистические таблицы в модуле Clinical research calculation.

Для оценки значимости различий в динамике измеряемых параметров в основной и контрольных группах использовали дискриминантный анализ. На рисунках показан уровень значимости (p) критерия лямбда Уилкса для дискриминантной модели. Для построения прогностических моделей использовали пошаговую логистическую регрессию. Чувствительность и специфичность моделей оценивалась с помощью ROC-анализа. Проверка параметров созданной модели проводилась по методу “складного ножа”.

Показатели общей выживаемости рассчитывались с помощью метода Каплана-Маейра.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

Поддержание витальных функций, а также профилактика и лечение развивающихся дисфункциональных нарушений со стороны различных систем организма пациента от повреждающего воздействия операционной травмы является одной из наиболее актуальных проблем в современной анестезиологии. В практической медицине объективными индикаторами, позволяющими оценить, насколько анестезиологическое пособие является адекватным, выступают параметры гемодинамики, данные кислотно-основного состояния, газового состава крови, а также показатели нейрогуморального и электролитного гомеостаза.

Степень изменения показателей гомеостаза, которые изменяются в ответ на хирургическую травму, в том числе под воздействием анестезиологического пособия, служит основным критерием при выборе стратегии анестезиологической защиты. При этом изменения показателей, функционирование сердечно-сосудистой, симпатoadреналовой систем и системного воспалительного ответа, а также коагуляционного звена гомеостаза, не должна превышать допустимых критических пределов.

3.1 Оценка показателей периферической гемодинамики и уровня насыщения крови кислородом

Повреждение тканей в ходе хирургического вмешательства запускают активацию вегетативного отдела нервной системы, что неизбежно сопровождается колебаниями гемодинамических показателей (к их числу относятся частота сердечных сокращений, уровень артериального и венозного давления, объём сердечного выброса, а также величина общего периферического сопротивления сосудов). В связи с этим наблюдение за функциональным состоянием сердечно-сосудистой системы в процессе

операции традиционно служит общепризнанным методом оценки течения анестезии.

Проводился мониторинг и регистрация показателей центральной и периферической гемодинамики в трех точках как описано в главе диссертации 2.3.1 Динамика показателей представлена в таблицах 5 и 6.

Таблица 5 – Сравнительная оценка показателей гемодинамики на этапах оперативного лечения у больных раком желудка с анестезией ксеноном в комбинации с ДММ в сочетании с ЭА

Маркеры	Экспрессия маркеров в контрольных точках			p
	1	2	3	
сАД, мм.рт. ст.	94,0 [83,3; 106]	95,7 [82,3; 100]	89,0 [82,7; 91,0]	0,2230
рУО, мл	69,0 [65,0; 82,0]	73,3 [57,0; 78,0]	69,5 [62,0; 85,0]	0,0610
рИУО, мл/удар/м ²	37,0 [34,5; 45,0]	38,0 [29,0; 45,0]	42,0 [32,5; 47]	0,0750
рНСВ, л/мин	6,30 [5,04; 6,93]	6,13 [4,98; 6,95]	5,89 [4,89; 6,76]	0,1662
рИНСВ, л/мин/м ²	3,20 [2,89; 3,54]	3,08 [2,87; 3,90]	3,23 [2,68; 3,49]	0,5900
SpO ₂ , %	97,0 [96,0; 97,0]	99,0 [98,0; 99,0]	97,0 [96,0; 97,5]	0,0000
Примечание - p- значимость различий по ранговому критерию Фридмана; полужирным выделены значимые различия.				

За исключением показателя SpO₂ не было выявлено статически значимых различий в показателях гемодинамики в контрольных точках при комбинированной анестезии с ксеноном, что свидетельствует о прекрасном контроле этих показателей при этом варианте анестезии. В тоже время в группе с анестезией севофлураном для всех изученных гемодинамических показателей выявлены статистически значимые различия, что свидетельствует о значимости изменений и возможно, о недостаточном контроле гемодинамических показателей при данном виде анестезии.

Таблица 6 – Сравнительная оценка показателей гемодинамики на этапах оперативного лечения у больных раком желудка с анестезией севофлураном в сочетании с ЭА

Маркеры	Экспрессия маркеров в контрольных точках			p
	1	2	3	
сАД, мм.рт. ст.	104,0 [89,3; 105]	80,0 [73,3; 82,7]	79,3 [76,7; 86,0]	0,0000
рУО, мл	72,0 [67,0; 81,0]	62,0 [56,0; 82,0]	68,0 [63,0; 72,0]	0,0005
рИУО, мл/удар/м ²	35,0 [34,0; 46,0]	32,0 [29,0; 43,0]	38,0 [34,0; 39,0]	0,0001
рНСВ, л/мин	6,24 [5,65; 6,62]	5,78 [4,75; 6,12]	5,64 [4,82; 6,24]	0,0000
рИНСВ, л/мин/м ²	3,20 [2,98; 4,21]	2,97 [2,70; 3,12]	2,97 [2,45; 3,72]	0,0000
Sp O ₂ , %	97,0 [96,0; 97,0]	99,0 [98,0; 99,0]	97,0 [96,0; 97,0]	0,0000
Примечание - p- значимость различий по ранговому критерию Фридмана; полужирным выделены значимые различия				

Итак, в основной группе пациентов, получавших комбинированный наркоз с применением ксенона и дексмететомидина (ДММ) вместе с эпидуральным блоком, была зафиксирована устойчивая гемодинамическая картина как на старте оперативного пособия, так и в ходе наиболее агрессивного этапа – в процессе мобилизации желудка и лимфодиссекции. В противоположность этому, при радикальных вмешательствах по поводу желудочного рака, где использовалась севофлурановая анестезия в сочетании с эпидуральной анальгезией, наблюдались статистически значимые гемодинамические изменения в начальной фазе операции, выражавшиеся в умеренной артериальной гипотонии и падении расчётных индексов

центральной гемодинамики. Указанные изменения свидетельствуют об угнетении деятельности сердечно-сосудистой системы при данном варианте анестезии. К завершению оперативного пособия сохраняется тенденция к гипотензии, что, вероятно, обусловлено нежелательными эффектами опиоидных анальгетиков.

При сравнительной оценке гемодинамических параметров в зависимости от выбранной методики анестезии при радикальных операциях по поводу рака желудка установлено, что исходные значения систолического артериального давления в сравниваемых группах не демонстрировали статистически значимых достоверных различий ($p > 0,05$). Во всех группах зафиксированы показатели, соответствующие нормативным значениям. Это может свидетельствовать о благоприятном эффекте премедикации, несмотря на нахождение больных в необычной для них стрессовой ситуации и ожидание оперативного вмешательства.

Поскольку всем пациентам искусственную вентиляцию лёгких осуществляли в принудительном режиме по объёмному типу с задействованием полузамкнутого дыхательного контура и сопоставимых настроек, обоснованно предположить, что колебания сатурации гемоглобина кислородом (SpO_2) в существенной степени будут зависеть от характерных черт проводимого хирургического вмешательства. Такое заключение основывается на том, что остальные весомые факторы, оказывающие влияние на уровень оксигенации (базовое состояние пациента, наличие сочетанных заболеваний), в сравниваемых группах не показывали статистически достоверных различий. Хотя применение критерия Фридмана позволило выявить статистически значимую вариабельность указанного показателя, значения SpO_2 на всех этапах оперативного лечения при обеих анестезиологических методиках оставались в пределах установленных нормативов.

3.2 Оценка уровня гормонов стресс-реализирующей системы, маркеров воспаления и уровня глюкозы сыворотки крови

Данные маркеров представлены в таблицах 7 и 8.

Таблица 7 – Сравнительная оценка уровня воспалительных маркеров, гормонов стресса и глюкозы на этапах оперативного лечения у больных раком желудка с анестезией ксеноном и ДММ в сочетании с ЭА

Маркеры	Экспрессия маркеров в контрольных точках				p
	1	2	3	4	
СРБ, мг/мл	34,2 [7,68; 58,8]	23,4 [4,63; 61,4]	21,2 [5,55; 57,7]	176 [154; 191]	0,0000
ИЛ-1 β , пг/мл	2,25 [1,97; 3,28]	2,11 [1,64; 2,42]	1,93 [1,61; 2,41]	2,25 [1,97; 3,28]	0,060
ИЛ-6, пг/мл	8,43 [5,33; 18,7]	31,2 [13,3; 57,2]	200 [109; 350]	151 [92,6; 284]	0,0000
ИЛ-8, пг/мл	46,0 [26,4; 194]	10,1 [5,91; 28,8]	12,8 [4,49; 24,1]	15,4 [8,26; 36,9]	0,0001
ИЛ-10, пг/мл	4,37 [1,54; 4,02]	15,2 [6,58; 35,5]	39,4 [22,9; 85,5]	15,9 [9,06; 36,5]	0,0000
ФНО-альфа	2,59 [1,54; 4,02]	2,11 [1,55; 3,13]	1,64 [1,17; 2,61]	2,40 [2,01; 3,26]	0,0070
Кортизол нмоль/л	537 [430; 726]	974 [598; 1223]	948 [794; 1183]	577 [505; 819]	0,1850
Инсулин, мкМЕ/мл	12,4 [8,21; 15,9]	3,70 [2,30; 7,33]	4,49 [2,91; 7,57]	35,3 [13,3; 89,9]	0,0000
АКТГ, пг/мл	10,6 [2,55; 50,5]	150 [29,1; 297]	75,0 [26,1; 191]	5,57 [4,05; 8,88]	0,0002
Глюкоза, ммоль/л	5,70 [5,20; 6,50]	5,00 [4,40; 5,85]	5,10 [4,20; 5,60]	5,65 [5,15; 8,55]	0,0003
Примечание - p – значимость различий по ранговому критерию Фридмана; полужирным выделены значимые различия.					

Таблица 8 - Сравнительная оценка уровня воспалительных маркеров, гормонов стресса и глюкозы на этапах оперативного лечения у больных раком желудка с анестезией севофлураном в сочетании с ЭА

Маркеры	Экспрессия маркеров в контрольных точках				p
	1	2	3	4	
СРБ, мг/мл	33,9 [5,24; 111]	32,7 [6,52; 85,0]	43,8 [10,6; 89,0]	188 [170; 210]	0,0000
ИЛ-1 β , пг/мл	2,60 [2,28; 3,13]	2,30 [1,91; 2,92]	2,36 [1,87; 2,99]	2,39 [1,94; 2,99]	0,4980
ИЛ-6, пг/мл	13,6 [4,86; 65,4]	52,6 [26,9; 109]	198 [111; 376]	144 [78,2; 338]	0,0000
ИЛ-8, пг/мл	54,4 [13,5; 99,9]	12,3 [7,63; 25,0]	12,8 [4,49; 24,1]	12,2 [5,81; 20,6]	0,0060
ИЛ-10, пг/мл	4,34 [3,30; 11,5]	11,8 [5,43; 35,7]	50,9 [24,7; 87,4]	18,4 [9,95; 28,2]	0,0000
ФНО-альфа	2,53 [1,84; 3,55]	2,06 [1,65; 2,95]	2,16 [1,60; 2,55]	2,19 [1,51; 3,14]	0,3040
Кортизол, нмоль/л	575 [431; 849]	962 [745; 1100]	983 [860; 1200]	580 [448; 863]	0,1641
Инсулин, мкМЕ/мл	9,75 [6,80; 14,5]	5,63 [2,80; 7,12]	5,69 [3,70; 7,54]	28,3 [10,5; 73,3]	0,0000
АКТГ, пг/мл	18,7 [8,74; 113]	266 [150; 480]	69,0 [14,7; 183]	10,1 [6,3; 33,6]	0,0770
Глюкоза, ммоль/л	5,50 [5,30; 6,10]	6,70 [6,00; 8,20]	8,20 [6,90; 9,70]	6,90 [5,80; 9,60]	0,0000
Примечание - p – значимость различий по ранговому критерию Фридмана; полужирным выделены значимые различия.					

В целом, динамика уровня воспалительных маркеров, гормонов стресса и метаболизма, глюкозы на этапах оперативного лечения у больных раком желудка с любым вариантом анестезии сходна и представлена на рисунке 4.

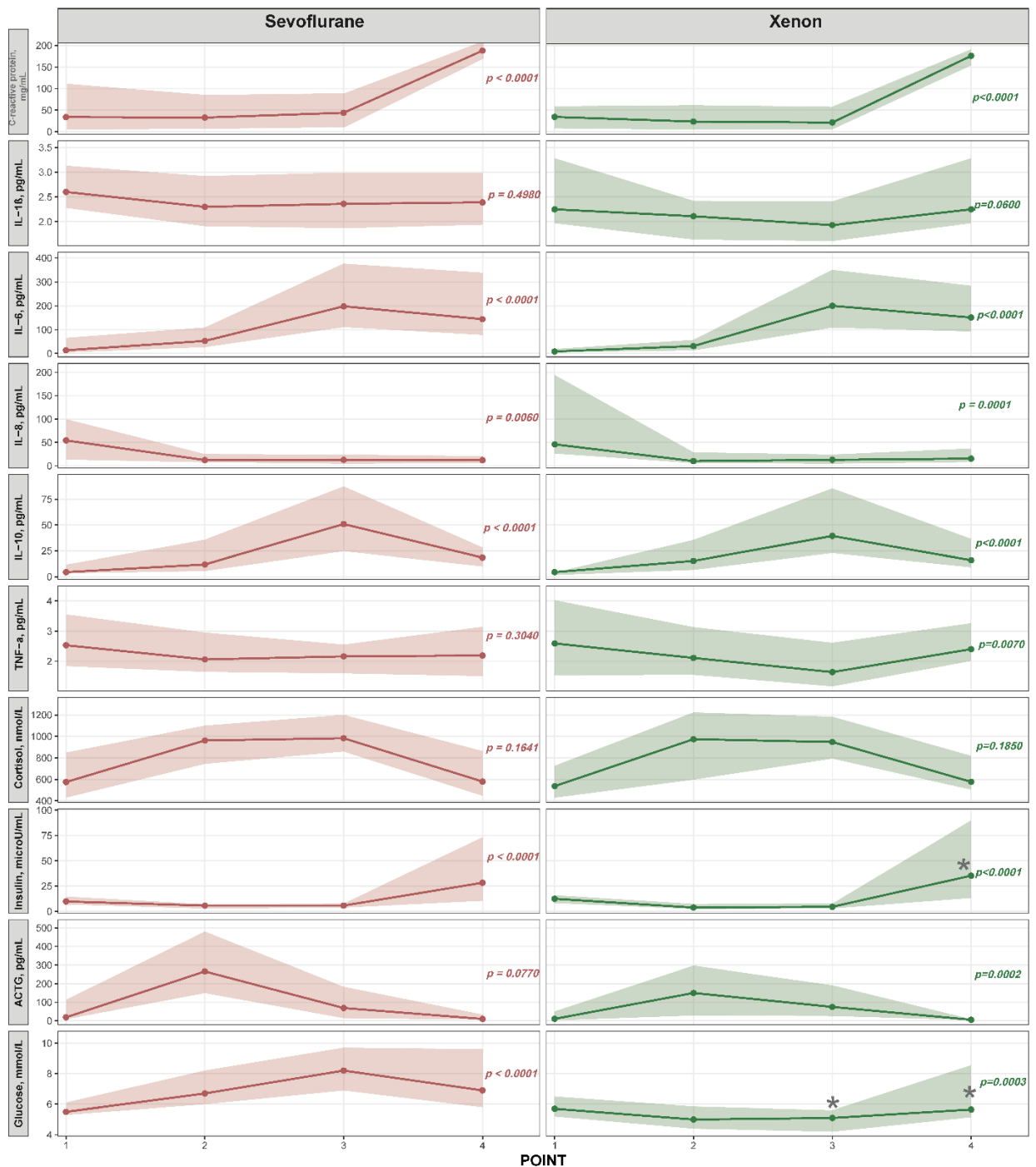


Рисунок 4 - Динамика С-реактивного белка, цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, ФНО- α), кортизола, инсулина, АКТГ и глюкозы в четырех точках исследования у пациентов контрольной группы (левые панели) и основной группы (правые панели)

Примечание - * - различия между группами (критерий Манна-Уитни). Данные представлены в виде медианных значений (сплошные линии с точками) с межквартильными диапазонами (заштрихованные области, Q1–Q3). Для прямого сравнения между методами анестезии по каждому

параметру используются одинаковые шкалы по оси Y. Значения p (критерий Фридмана) указывают на статистическую значимость внутригрупповых временных изменений и показаны соответствующим цветом анестезирующего средства.

Различия заключаются в уровне прироста или падения маркера на этапах оперативного лечения. В обеих группах отмечен значительный рост к 4-й контрольной точке СРБ, ИЛ-6, а также значительный подъем уровня АКТГ во второй точке в группе с ксеноном, в то время как уровень ИЛ-8 прогрессивно падал к 4-й контрольной точке в обеих группах. Отсутствие какой-либо значимой динамики отмечено для ИЛ-1 β и кортизола в обеих группах, кроме того и для ФНО α - для группы с севофлураном.

Интересно отметить, что оба вида анестезии сопровождались снижением уровня инсулина к 2 и 3 точке с последующим резким подъемом инсулина в плазме крови к 4-й контрольной точке, причем в подгруппе с ксеноном гиперинсулинемия на первые сутки после окончания операции оказалась существенно выше, чем при анестезии севофлураном ($p < 0,05$). По всей видимости, именно динамикой инсулиновых показателей можно объяснить гипергликемические явления, зафиксированные в группе с анестезией севофлурана во второй, третьей и четвертой измерительных точках, тогда как у пациентов, которым вводили ксенон, медианные значения глюкозы на всех этапах наблюдения оставались в пределах нормального диапазона. Частота выявления гипергликемии в периоде после наркоза (четвертая точка) при комбинации ксенона и ДММ составила 38,3 % (10 человек из 26), а при использовании севофлурана – 61,5 % (16 пациентов из 26), $p < 0,05$.

Зафиксированная картина колебаний уровней гормонов и интерлейкинов во время операции говорит о выраженном перенапряжении адаптационно-метаболических механизмов с развитием стрессовой реакции в обеих исследуемых группах. К исходу первых суток после операции стресс-

ответ в обеих группах начинал ослабевать, что находило подтверждение в возвращении кортизола к нормальным значениям и в увеличении сывороточной концентрации инсулина. Отмеченные сдвиги гликемических параметров в группе сравнения указывают на значительную активацию симпатoadреналовой системы и доминирование катаболических процессов над анаболическими.

Полученные результаты убедительно иллюстрируют преимущества комбинации ксенона с дексметомидином и эпидуральной анальгезией, позволяя характеризовать эту методику как более действенную при радикальных операциях по поводу рака желудка в аспекте регуляции гормонально-метаболических показателей.

3.3 Оценка состояния системы гемостаза в периоперационном периоде

3.3.1 Оценка показателей стандартной коагулограммы

Показатели свертывающей системы крови у больных раком желудка представлены в таблицах 9-10.

Таблица 9 – Сравнительная оценка показателей свертывающей системы крови на этапах оперативного лечения у больных раком желудка с анестезией ксеноном и ДММ в сочетании с ЭА

Маркеры	Экспрессия маркеров в контрольных точках				p
	1	2	3	4	
ПТВ, с	13,0 [13,0; 14,0]	14,0 [14,0; 15,0]	14,0 [14,0; 15,0]	16,0 [14,0; 17,0]	0,0000
АЧТВ, с	31,0 [28,0; 34,0]	31,0 [30,0; 35,0]	29,0 [28,0; 31,0]	47,0 [42,0; 54,0]	0,0000
ТВ, с	16,0 [15,0; 16,0]	16,0 [16,0; 17,0]	16,0 [16,0; 17,0]	17,0 [15,0; 17,0]	0,0520

Маркеры	Экспрессия маркеров в контрольных точках				p
	1	2	3	4	
РФМК, мг/мл	4,00 [3,50; 6,80]	3,50 [3,50; 4,90]	4,80 [3,80; 6,00]	7,50 [4,80; 8,00]	0,0125
Фибриноген, г/л	4,00 [3,50; 5,30]	3,00 [2,80; 5,10]	4,20 [3,40; 4,70]	4,50 [4,00; 5,40]	0,1640
Примечание - p – значимость различий по ранговому критерию Фридмана; полужирным выделены значимые различия.					

Таблица 10 - Сравнительная оценка показателей стандартной коагулограммы на этапах оперативного лечения у больных раком желудка с анестезией севофлураном в сочетании с ЭА

Маркеры	Экспрессия маркеров в контрольных точках				p
	1	2	3	4	
ПТВ, с	14,0 [13,0; 14,0]	15,0 [14,0; 16,0]	15,0 [14,0; 16,0]	17,0 [14,0; 16,0]	0,0028
АЧТВ, с	30,5 [27,0; 34,0]	31,0 [30,0; 37,5]	35,0 [32,5; 38,0]	42,5 [39,0; 48,5]	0,0000
ТВ, с	16,0 [14,5; 16,0]	16,0 [16,0; 18,0]	16,0 [15,0; 17,0]	15,5 [15,0; 18,0]	0,0590
РФМК, мг/мл	3,75 [3,50; 6,40]	3,95 [3,50; 4,70]	4,35 [3,50; 5,00]	7,50 [5,05; 8,00]	0,0012
Фибриноген, г/л	4,00 [3,40; 5,15]	3,40 [2,85; 4,95]	3,95 [3,25; 4,70]	4,50 [3,75; 5,65]	0,0450
Примечание - p – значимость различий по ранговому критерию Фридмана; полужирным выделены значимые различия.					

При анестезии с ксеноном в комбинации с ДММ статистически значимо не изменялись в динамике показатели тромбинового времени и общего фибриногена, в то время как при анестезии с севофлураном все

измеряемые параметры кроме тромбинового времени в динамике изменялись значительно.

3.3.2 Оценка показателей тромбоэластометрии

Использование тромбоэластометрии позволяет оценить глобальную функцию системы гемостаза в конкретный момент времени, что дало нам возможность провести периоперационный мониторинг функции гемостаза (таблицы 11-14).

Таблица 11 - Сравнительная оценка показателей внешнего пути свертывания крови по данным тромбоэластометрии ROTEM/EXTEM на этапах оперативного лечения у больных раком желудка с анестезией ксеноном и ДММ в сочетании с ЭА

Маркеры	Экспрессия маркеров в контрольных точках (EXTEM)				p
	1	2	3	4	
СТ, сек	50,0 [45,0; 58,0]	48,0 [43,0; 54,0]	54,0 [50,0; 64,0]	68,0 [63,0; 71,0]	0,0000
A(10), мм	58,5 [52,0; 63,0]	54,0 [50,0; 56,0]	56,0 [54,0; 59,0]	60,0 [56,0; 64,0]	0,0000
CFT, сек	65,0 [60,0; 78,0]	73,0 [68,0; 97,0]	77,0 [59,0; 103,0]	98,0 [87,0; 99,0]	0,0013
Угол α, градусы	76,0 [74,0; 78,0]	72,0 [70,0; 76,0]	70,0 [66,0; 74,0]	75,0 [70,0; 76,0]	0,0003
MCF, мм	64,5 [60,0; 69,0]	67,0 [65,0; 69,0]	64,0 [62,0; 68,0]	64,0 [62,0; 69,0]	0,2608
MCE, УЕ	179,5 [152; 224]	187 [160; 213]	157 [140; 177]	181 [167; 211]	0,0006
Примечание - p – значимость различий по ранговому критерию Фридмана; полужирным выделены значимые различия.					

Таблица 12 - Сравнительная оценка показателей внешнего пути свертывания крови по данным тромбоэластометрии ROTEM/EXTEM на этапах оперативного лечения у больных раком желудка с анестезией севофлюраном в сочетании с ЭА

Маркеры	Экспрессия маркеров в контрольных точках (EXTEM)				p
	1	2	3	4	
СТ, сек	52,0 [51,0; 57,0]	54,0 [49,0; 63,0]	62,0 [59,0; 70,0]	62,0 [56,0; 65,0]	0,0011
A(10), мм	57,0 [54,0; 65,0]	58,0 [54,0; 59,0]	54,0 [52,0; 56,0]	59,0 [59,0; 69,0]	0,0002
CFT, сек	74,0 [49,0; 84,0]	98,0 [79,0; 101]	96,0 [87,0; 103,0]	78,0 [76,0; 87,0]	0,0000
Угол α , градусы	76,0 [74,0; 79,0]	76,0 [75,0; 78,0]	73,0 [70,0; 76,0]	78,0 [74,0; 79,0]	0,0000
MCF, мм	67,0 [63,0; 71,0]	63,0 [61,0; 65,0]	62,0 [60,0; 63,0]	66,0 [65,0; 72,0]	0,0020
MCE, UE	203 [175; 247]	180 [169; 201]	187 [172; 211]	199 [183; 259]	0,0830
Примечание - p – значимость различий по ранговому критерию Фридмана; полужирным выделены значимые различия.					

На всех точках исследования полученные данные показателей тромбоэластометрии EXTEM входили в пределы референсных значений при обоих вариантах анестезии. В предоперационном периоде в обеих группах показатели EXTEM статистически значимо не различались.

Таблица 13 - Сравнительная оценка показателей внутреннего пути свертывания крови по данным тромбоэластометрии ROTEM/INTEM на этапах оперативного лечения у больных раком желудка анестезией ксеноном и ДММ в сочетании с ЭА

Маркеры	Экспрессия маркеров в контрольных точках (INTEM)				p
	1	2	3	4	
СТ, сек	120 [111; 131]	136 [127; 145]	137 [124; 146]	157 [153; 172]	0,0000
A(10), мм	54,5 [53,0; 59,0]	54,0 [50,0; 59,0]	56,0 [55,0; 59,0]	57,0 [56,0; 62,0]	0,0001
CFT, сек	57,5 [52,0; 67,0]	82,0 [62,0; 90,0]	66,0 [58,0; 78,0]	84,0 [78; 89,0]	0,0000
Угол α , градусы	77,0 [74,0; 79,0]	75,0 [70,0; 77,0]	77,0 [74,0; 78,0]	74,0 [72,0; 75,0]	0,0643
MCF, мм	61,5 [59,0; 67,0]	62,0 [58,0; 66,0]	64,0 [60,0; 66,0]	64,0 [61,0; 67,0]	0,0305
MCE, UE	177 [154; 233]	163 [139; 171]	178 [164; 189]	175 [157; 190]	0,5529
Примечание - p – значимость различий по ранговому критерию Фридмана; полужирным выделены значимые различия.					

Необходимо отметить, что по данным тромбоэластометрии INTEM не укладывались в референсные значения показателя угол α у больных с анестезией севофлураном на 2-й, 3-й и 4-й контрольных точках (были ниже референсных значений), что можно интерпретировать как состояние гипоагуляции. Остальные значения ROTEM/INTEM во всех контрольных точках при обоих видах анестезии находились в интервале референсных значений.

Таблица 14 - Сравнительная оценка показателей внутреннего пути свертывания крови по данным тромбоэластометрии ROTEM/INTEM на этапах оперативного лечения у больных раком желудка с анестезией севофлюраном в сочетании с ЭА

Маркеры	Экспрессия маркеров в контрольных точках (INTEM)				p
	1	2	3	4	
СТ, сек	124 [109; 142]	160 [140; 175]	156 [145; 167]	147 [136; 162]	0,0006
A(10), мм	56,0 [54,0; 63,0]	56,0 [53,0; 61,0]	54,0 [53,0; 56,0]	61,0 [56,0; 67,0]	0,0018
CFT, сек	58,0 [49,0; 68,0]	59,0 [46,0; 75,1]	78,0 [73,0; 89,0]	62,0 [56,0; 69,0]	0,0000
Угол α, градусы	78,0 [75,0; 80,0]	63,0 [61,0; 67,0]	58,0 [56,0; 62,0]	63,0 [60,0; 69,0]	0,0086
MCF, мм	64,0 [62,0; 69,0]	63,0 [61,0; 65,0]	62,0 [60,0; 63,0]	66,0 [65,0; 72,0]	0,0522
MCE, UE	194 [181; 234]	172 [153; 206]	179 [167; 207]	189 [178; 225]	0,1333
Примечание - p – значимость различий по ранговому критерию Фридмана; полужирным выделены значимые различия.					

3.4 Сравнение динамики показателей гемодинамики, маркеров воспаления, стресс-метаболических гормонов, цитокинов, показателей свертывающей системы и тромбоэластометрии

Как показали результаты дискриминантного анализа, изменения отдельных гормонально-метаболических показателей, маркёров воспалительного процесса и гемодинамических параметров выявили статистически достоверные различия между группами больных раком желудка, которым выполнялись разные варианты сочетанного

анестезиологического пособия: уровень глюкозы сыворотки крови, САД, рУО, рИУО, рНСВ, рИНСВ, причем по ряду параметров наблюдалась принципиально различная динамика (уровень глюкозы, САД, рУО, рИУО, рИНВ), а для рНСВ отмечено плавное снижение показателя к первым суткам после операции в обеих группах различной выраженности (рисунок 5).

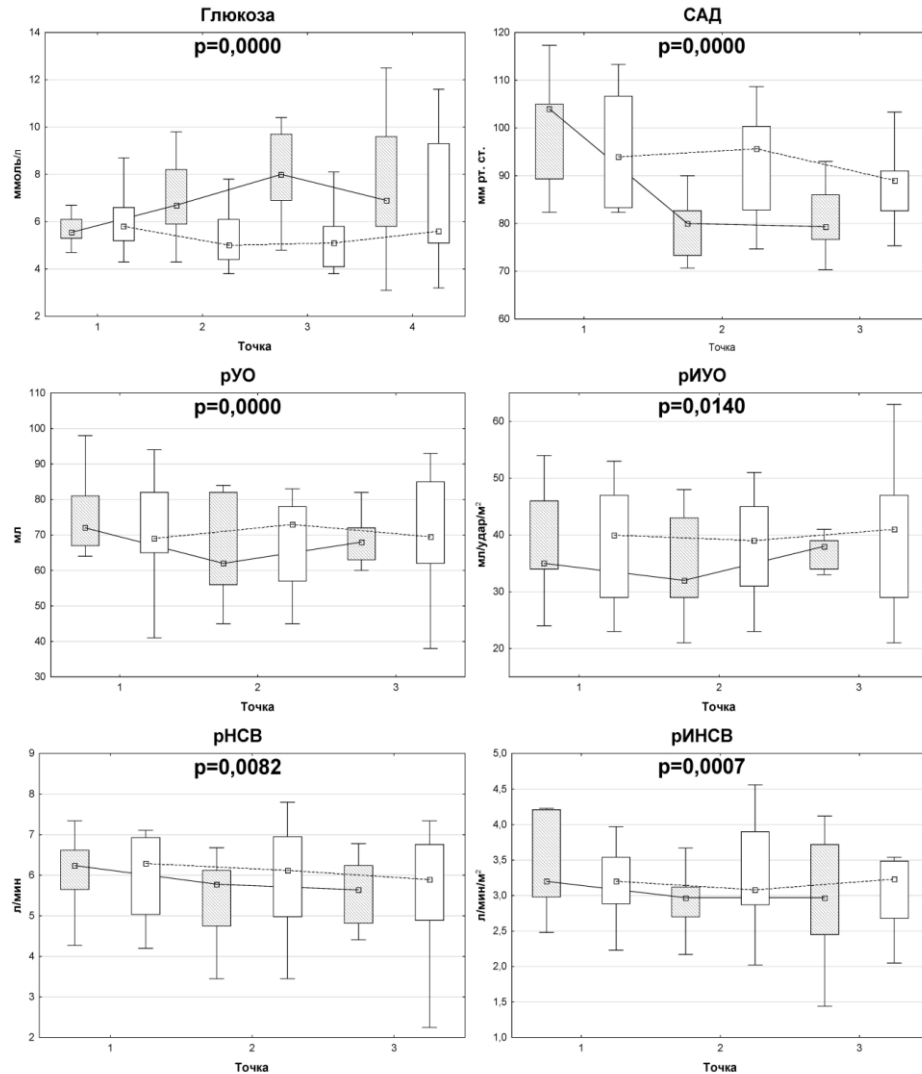


Рисунок 5 – Динамика изменения концентрации глюкозы и параметров гемодинамики у больных раком желудка в зависимости от варианта анестезии

Примечание – светлые боксы - Хе+ДММ+ЭА, заштрихованные боксы - Се+ЭА, по оси Х представлены контрольные точки, по оси У - уровни маркеров. Значение коэффициента лямбда для каждой дискриминантной модели представлено на соответствующих графиках.

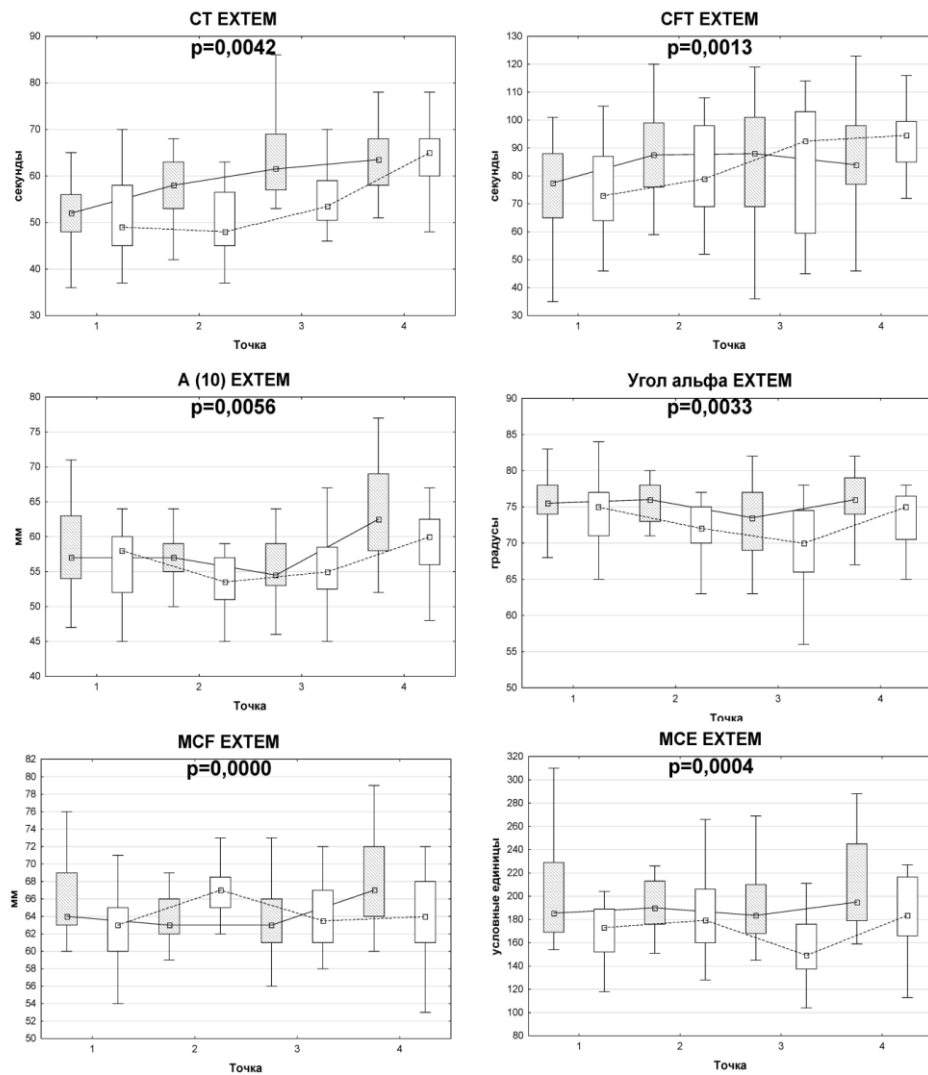


Рисунок 6 – Динамика изменения показателей свертывающей системы и ротационной тромбоэластометрии EXTEM у больных раком желудка в зависимости от варианта анестезии

Примечание – светлые боксы - Xe+ДММ+ЭА, заштрихованные боксы - Se+ЭА, по оси X представлены контрольные точки, по оси Y - уровни маркеров. Значение коэффициента лямбда для каждой дискриминантной модели представлено на соответствующих графиках.

При выполнении EXTEM в группе с анестезией ксеноном отмечается повышение показателя СТ к 4-й контрольной точке, волнообразная динамика АЧТВ, A10, MCE, MCF показателя α на этапах оперативного лечения. Параметр ротационной тромбоэластометрии EXTEM CFT, отражающий максимальную ригидность кровяного сгустка (то есть наибольшее значение

амплитуды, регистрируемое до того момента, когда фибринолитический процесс начинает провоцировать её снижение), демонстрировал принципиально разнонаправленную динамику в периоперационном периоде в зависимости от применяемого метода анестезии. У пациентов, получавших анестезию ксеноном, значение CFT постепенно нарастало к первым постоперационным суткам ($p < 0,05$ по критерию Фридмана). Напротив, в группе больных с севофлурановой анестезией данный показатель был сопоставим до операции и на первые сутки после вмешательства, тогда как непосредственно во время операции регистрировалось его увеличение на 29 % ($p < 0,05$ по критерию Фридмана) (рисунок 6).

По данным дискриминантного анализа динамика следующих показателей свертывающей системы и тромбоэластометрии ROTEM/INTEM статистически значимо различалась между больными раком желудка с различными вариантами комбинированной анестезии: АЧТВ, СТ, A10, CFT, альфа угол, причем по ряду параметров по ряду показателей наблюдалась принципиально различная динамика (АЧТВ, СТ, CFT, альфа угол). В тоже время для A10 динамика показателя в группах была однонаправленная, но с различными уровнями падения или прироста (рисунок 7).

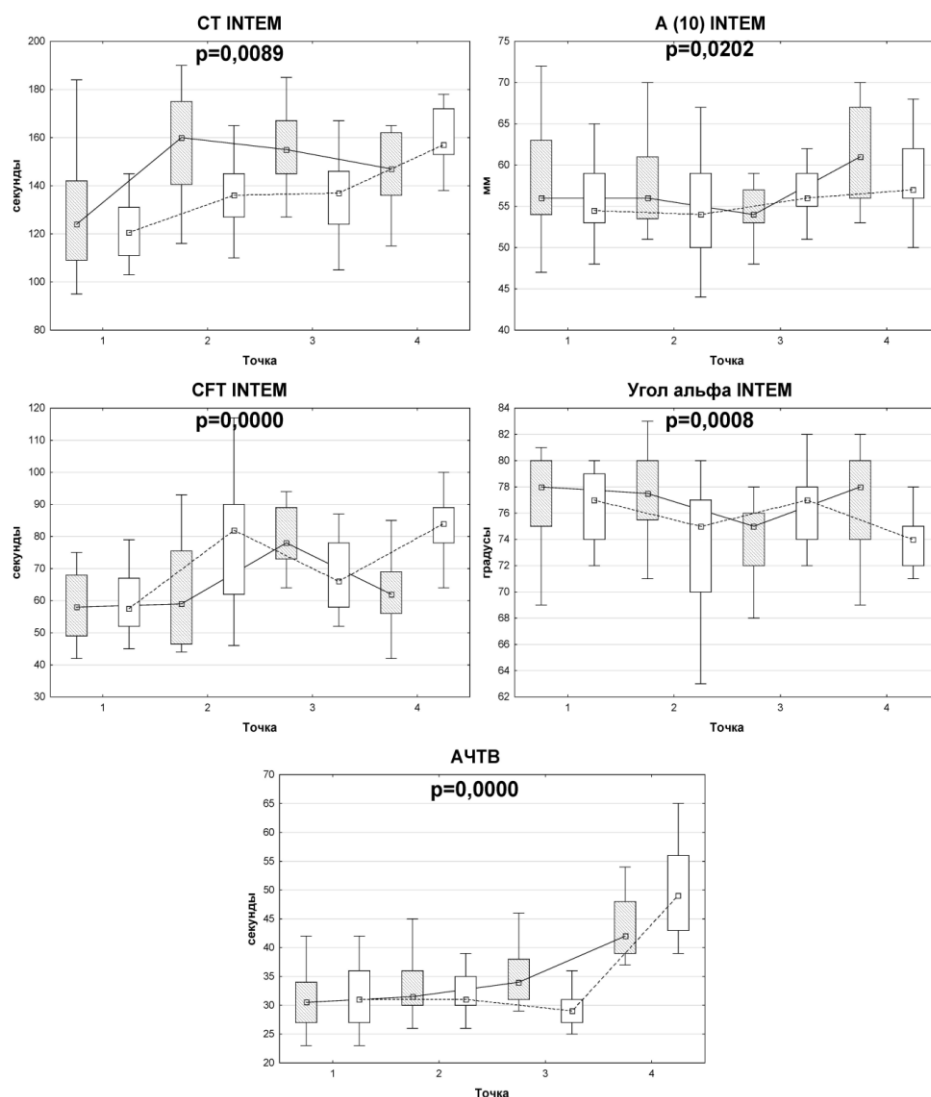


Рисунок 7 – Динамика изменения показателей свертывающей системы и ротационной тромбоэластометрии INTEM у больных раком желудка в зависимости от варианта анестезии

Примечание: светлые боксы - Xe+ДММ+ЭА, заштрихованные боксы - Se+ЭА, по оси X представлены контрольные точки, по оси Y - уровни маркеров. Значение коэффициента лямбда для каждой дискриминантной модели представлено на соответствующих графиках.

3.5 Особенности течения периоперационного периода, частота и характер послеоперационных осложнений

В предыдущих частях работы на основании анализа гемодинамических параметров, изменений концентраций цитокинов, гормональных показателей, отражающих активность стресс-реализующей системы, а также анализа функционирования системы гомостаза в интра- и послеоперационном периоде была продемонстрирована зависимость отдельных показателей от варианта проводимой комбинированной анестезии. Далее нами были проанализированы особенности течения периоперационного этапа, а также частота и структура послеоперационных осложнений в сопоставляемых клинических группах.

3.5.1 Особенности периоперационного периода после операций

В ходе восстановления сознания после наркоза и в ранние сроки после операции были обнаружены определённые клинические особенности, характер которых зависел от применённой методики анестезиологического сопровождения. Изучены показатели глубины анестезии по параметрам BIS, длительности восстановления сознания, времени экстубации пациента, расход наркотических анальгетиков и выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде (таблица 15). При этом результаты BIS-мониторинга продемонстрировали адекватную глубину анестезии в ходе оперативного вмешательства в обеих исследуемых группах (таблица 15). Однако следует отметить, что после экстубации у пациентов контрольной группы признаки постнаркозной депрессии сохранялись более длительно ($p < 0,05$). Время восстановления сознания и экстубации у больных основной группы оказалось меньшим по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Таблица 15 – Особенности периоперационного периода у больных раком желудка

Параметры	Количество больных, абс.ч. (%)		p
	I (основная группа, Xe+ДММ+ЭА) (n = 27)	II (контрольная группа, Se+ЭА) (n = 26)	
Время восстановления сознания, мин, $M \pm m$	6,12 $\pm$ 1,01	8,56 $\pm$ 1,17	0,0000
Время экстубации, мин, $M \pm m$	9,89 $\pm$ 1,01	11,1 $\pm$ 2,31	0,0000
BIS во время операции	43,3 $\pm$ 1,86	41,0 $\pm$ 1,07	0,4440
BIS после экстубации	91,6 $\pm$ 2,57	85,7 $\pm$ 14,5	0,0000
Градация болевого синдрома по шкале ВАШ:			0,017
0-3	16 (59 %)	6 (23 %)	
4-7	10 (37 %)	15 (58 %)	
8-10	1 (4 %)	5 (19 %)	
Расход фентанила, мг	0,550 $\pm$ 0,061	0,68 $\pm$ 0,080	0,048
Примечание - p – рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни; полужирным выделены значимые различия.			

Наряду с быстротой восстановления ясного сознания и спонтанного дыхания, существенную роль играет и то, как пациенты субъективно чувствуют себя при пробуждении от наркоза (таблица 16). В частности, в подгруппе, где анестезиологическое пособие строилось на сочетании ксенона, дексмететомидина и эпидуральной анальгезии, лишь трое (11,1 %) отметили лёгкое чувство озноба, которое бесследно прошло в течение первого часа после операции благодаря дополнительному укрыванию и

согреванию; у двоих (7,4 %) была зафиксирована тошнота. Других осложнений в этой группе не наблюдалось. У абсолютного большинства пациентов основной группы на протяжении всего оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде кожа оставалась тёплой; не было ни признаков постнаркозного угнетения дыхательного центра, ни выраженной седации. В группе сравнения, где использовался севофлуран, тошнота и выраженная седация встречались у 15,4 % больных, озноб – в 23,0 % случаев; кроме того, было зарегистрировано по одному эпизоду послеоперационной головной боли и рвоты. Выявлены статистически значимые различия между сравниваемыми группами в выраженности болевого синдрома, оцененного по шкале ВАШ, что сопровождалось снижением количества используемых в послеоперационном периоде опиоидных анальгетиков, в частности – фентанила (таблица 15).

Таблица 16 – Клинические особенности раннего послеоперационного периода в сравниваемых группах

Показатель	Количество больных, абс.ч. (%)		p
	I (основная группа, Xe+ДММ+ЭА) (n = 27)	II (контрольная группа, Se+ЭА) (n = 26)	
Тошнота	2 (7,4 %)	4 (15,4 %)	p<0,05
Рвота	0	1 (3,2 %)	p>0,05
Озноб	3 (11,1 %)	6 (23,0 %)	p<0,05
Выраженная седация	0	4 (15,4 %)	p<0,05
Головная боль	0	1 (3,2 %)	p>0,05
Ларингоспазм	0	0	p>0,05
Примечание - p – рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни.			

Полученные данные позволяют утверждать, что применение ксеноновой анестезии в комбинации с дексмететомидином при радикальных вмешательствах по поводу рака желудка обеспечивает более раннее восстановление сознания и самостоятельное дыхание у оперированных больных, а также меньшим количеством нежелательных явлений в раннем послеоперационном периоде. Меньшая интенсивность болевого синдрома в основной группе сопровождается снижением частоты назначения фентанила, в среднем расход этого препарата при применении комбинации ксенона и ДММ снизился на 0,13 мг, по сравнению с контрольной группой (таблица 15).

3.5.2 Частота и характер послеоперационных осложнений

Частота и характер послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo представлен в таблице 17.

Таблица 17 - Частота и характер послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo в сравниваемых группах

Показатель	Количество больных, абс.ч. (%)		Р
	I (основная группа, Xe+ДММ+ЭА) (n = 27)	II (контрольная группа, Se+ЭА) (n = 26)	
Количество пациентов с осложнениями	17 (62,9 %)	25 (96,2 %)	0,003
Количество осложнений	18 (20,7 %)	59 (79,3 %)	0,002
Послеоперационные осложнения Clavien-Dindo I			
Всего	8 (29,6 %)	23 (88,5 %)	0,042
Тошнота и рвота	1 (3,7 %)	9 (34,6 %)	0,042
Гипертермия	5 (18,5 %)	12 (46,2 %)	>0,05

Показатель	Количество больных, абс.ч. (%)		p
	I (основная группа, Хе+ДММ+ЭА) (n = 27)	II (контрольная группа, Se+ЭА) (n = 26)	
Послеоперационные осложнения Clavien-Dindo I			
Реактивный плеврит	2 (7,4 %)	2 (7,7 %)	>0,05
Послеоперационные осложнения Clavien-Dindo II			
Всего	5 (18,5 %)	20 (76,9 %)	0,019
ТЭЛА	0	3 (11,5 %)	>0,05
Анемия	1 (3,7 %)	4 (45,4 %)	>0,05
Пневмония	2 (7,4 %)	3 (11,5 %)	>0,05
Психоз	0	2 (7,7 %)	>0,05
Панкреатит	2 (7,4 %)	8 (30,8 %)	>0,05
Послеоперационные осложнения Clavien-Dindo IIIa			
Раневые осложнения	1 (3,7 %)	3 (11,5 %)	>0,05
Послеоперационные осложнения Clavien-Dindo IIIb			
Всего	3 (11,1 %)	8 (30,8 %)	>0,05
Кровотечение	1 (3,7 %)	3 (11,5 %)	>0,05
Недостаточность анастомоза	1 (3,7 %)	4 (15,4 %)	>0,05
Эвентрация	1 (3,7 %)	1 (3,8 %)	>0,05
Послеоперационные осложнения Clavien-Dindo IVa			
ОНМК	0	1 (3,8 %)	>0,05
Послеоперационные осложнения Clavien-Dindo IVb			
Полиорганная недостаточность	1 (3,7 %)	3 (11,5 %)	>0,05
Послеоперационные осложнения Clavien-Dindo V	0	1 (3,8 %)	>0,05
Примечание - p – рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни; полужирным выделены значимые различия.			

В общей сложности у 53 пациентов было зарегистрировано 77 осложнений. При этом у части больных, особенно в контрольной группе, развились множественные осложнения на разных этапах послеоперационного периода. Осложнения имели различную степень тяжести согласно шкале Clavien-Dindo. Неосложненное течение было выявлено у 10 пациентов (37,0 %) в группе анестезии ксеноном и дексметомидином в сочетании с эпидуральной анальгезией, тогда как в группе анестезии севофлураном в сочетании с эпидуральной анальгезией неосложненное течение послеоперационного было зарегистрированного у только 1 (3,8 %) пациента, различия между группами статистически значимые ($p = 0,0111$).

Оценка ранних послеоперационных осложнений показала, что в основной группе осложнения были зарегистрированы у 17 (63,9 %) пациентов, всего было выявлено 18 осложнений, а множественные осложнения наблюдались только у 1 (3,7 %) пациента. В контрольной группе осложнения наблюдались у 25 (96,2 %) пациентов, было зарегистрировано 59 осложнений различной уровня по классификации Clavien-Dindo, и подавляющее большинство – 23 (88,5 %) пациента из этой группы имели множественные осложнения. Хотя, в целом, достоверных различий по частоте встречаемости осложнений между группами с разными вариантами анестезии выявлено не было, статистически значимые межгрупповые различия установлены по общему количеству осложнений ($p = 0,003$), по числу послеоперационных осложнений I степени по классификации Clavien-Dindo ($p = 0,043$) и II степени ($p = 0,019$), а также по частоте послеоперационной тошноты и рвоты ($p = 0,042$) (таблица 17).

3.6 Прогнозирование частоты осложнений по Clavien-Dindo IIIb-V и выраженности болевого синдрома у больных раком желудка

Особую медико-социальную проблему представляют больные с тяжелыми осложнениями по классификации Clavien-Dindo. Такие осложнения относятся к IIIb-V классу. Развитие подобных осложнений сопровождается ухудшением качества жизни прооперированных больных, серьезно увеличивает сроки их пребывания в палате интенсивной терапии и общую продолжительность госпитального периода лечения, удлиняет период постхирургической реабилитации, их коррекция оборачивается значительным увеличением фармако-экономических затрат, кроме того, наличие тяжелых послеоперационных осложнений, в ряде случаев, приводит к позднему назначению или даже к отказу от проведения адъювантного противоопухолевого лечения, что негативно сказывается на отдаленных результатах лечения.

Проведенный на выборке из 53 радикально прооперированных больных раком желудка анализ показал, что такой параметр как вариант анестезии не является самостоятельным статистически значимым фактором, влияющим на частоту послеоперационных осложнений IIIb-V степени по классификации Clavien-Dindo. Для оценки дополнительных факторов, влияющих на течение послеоперационного периода при радикальных хирургических вмешательствах у больных раком желудка, была предпринята попытка создания прогностических моделей для прогнозирования частоты послеоперационных осложнений IIIb-V степени по классификации Clavien-Dindo и выраженности болевого синдрома в ранние сроки после операции.

В качестве предикторов в анализ были включены клинικο-морфологические параметры, показатели анестезиологического риска по шкале ASA, тип наркоза, а также гормонально-метаболические параметры, уровни интерлейкинов и провоспалительных маркеров, показатели гемодинамики, традиционной коагулограммы, тромбоэластометрии EXTEM и

IMTEM, оцененные до начала оперативного вмешательства (вариант 1).

Во втором варианте в качестве предикторов были включены клинико-морфологические показатели, а также гормонально-метаболические параметры, уровни интерлейкинов и провоспалительных маркеров, показатели гемодинамики, традиционной коагулограммы, тромбоэластометрии EXTEM и IMTEM, оцененные сразу после экстубации пациента (вариант 2). Анализ выполнен на выборке из 53 больных, включенных в исследование.

Построение регрессионных моделей в варианте 1:

При прогнозировании вероятности развития в послеоперационном периоде осложнений Clavien-Dindo IIIb-V уравнение регрессии имело вид $F = -24,112 + 1,793 * [\text{тип анестезии}] - 0,1 * [\text{сАД}] + 0,144 * [\text{СТ ex}] + 0,291 * [\text{угол альфа in}]$, где:

-24,112 – константа,

[тип анестезии] – тип анестезии: 1 – ксенон+ДММ+ЭА, 2 – севоран+ЭА;

[сАД] – среднее артериальное давление, мм рт. ст.;

[СТ EXTEM] – показатель тромбоэластограммы EXTEM, с;

[Угол альфа INTEM] – показатель тромбоэластограммы INTEM, градусы.

Значимость модели логистической регрессии по критерию Хи-квадрата составила 0,003, R-квадрат Найджелкерка составил 0,533, значимость по критерию согласия Хосмера-Лемешева составил 0,514, что свидетельствует о корректности составления модели.

Далее по формуле рассчитывалась P – вероятность развития осложнений Clavien-Dindo IIIb-V с учетом значения регрессионной функции.

$$P = \frac{1}{1 + e^{-F}},$$

где P – вероятность развития осложнений, e (основание натурального логарифма) = 2,718, F – значение регрессионной функции.

При значении $P \geq 0,5$ предполагают высокую вероятность развития осложнений данного класса, при значении $P < 0,5$ – высокую вероятность неосложненного течения послеоперационного периода или осложнений Clavien-Dindo I-IIIa. Оценка чувствительности и специфичности данной модели составила 70 % и 96 %, соответственно. Характеристики модели представлены в таблицах 18 и 19.

Таблица 18 – Характеристики переменных модели прогнозирования осложнений Clavien-Dindo IIb-V у больных раком желудка

Переменная	B	Среднеквадратичная ошибка среднего	Коэффициент Вальда	Значимость	Ожидаемое B
Тип анестезии	1,793	1,139	2,477	0,116	6,008
сАД	-0,1	0,048	4,323	0,038	0,905
СТ ex	0,144	0,103	1,950	0,163	1,155
Угол альфа in	0,291	0,227	1,641	0,2	1,338
Константа	-24,112	17,869	1,821	0,177	0

Таблица 19 – Характеристики ROC-анализа для переменных модели

Переменная	AUC	Стандартная ошибка	Ассимптотическая значимость	ДИ		Ч	С
				НГ	ВГ		
Тип анестезии	0,621	0,105	0,251	0,414	0,827	0,702	0,511
САД	0,240	0,083	0,083	0,077	0,402	1	0,941

Переменная	AUC	Стандартная ошибка	Ассимптотическая значимость	ДИ		Ч	С
				НГ	ВГ		
СТ ex	0,744	0,102	0,102	0,544	0,943	0,634	0,201
Угол альфа in	0,706	0,098	0,098	0,515	0,898	1	0,543

Примечания:

- 1 AUC – показатель, позволяющий суммировать производительность модели одним числом, измеряя площадь под кривой ROC;
- 2 ДИ – доверительный интервал;
- 3 НГ – нижняя граница;
- 4 ВГ – верхняя граница;
- 5 Ч – чувствительность;
- 6 С – специфичность.

При прогнозировании вероятности развития выраженного послеоперационного болевого синдрома (ВАШ 8-10 балла) регрессионная модель имела вид $F = 33,422 + 4,961 * [\text{тип анестезии}] - 4,373 * [\text{глюкоза}] + 0,145 * [\text{CFT ex}] + 0,129 * [\text{MCF ex}] - 0,136 * [\text{A(10) in}] - 0,43 * [\text{Угол альфа in}]$,

где 33,422 – константа; [тип анестезии] – тип анестезии: 1 – ксенон+ДММ+ЭА, 2 – севофлуран+ЭА; [глюкоза] – концентрация глюкозы в крови, ммоль/л; [CFT ex], [MCF ex] – показатели тромбоэластограммы в варианте EXTEM; [A (10) in] и [Угол альфа in] – показатели тромбоэластограммы в варианте INTEM.

Значимость модели логистической регрессии по критерию Хи-квадрата составила 0,015, R-квадрат Найджелкерка составил 0,634, что свидетельствует о корректности составления модели.

Далее по формуле (1) рассчитывалась Р – вероятность развития выраженного болевого синдрома с учетом значения регрессионной функции.

$$P = \frac{1}{1+e^{-F}}, (1)$$

где P – вероятность развития болевого синдрома, e (основание натурального логарифма) = 2,718, F – значение регрессионной функции.

При значении $P \geq 0,5$ предполагают высокую вероятность развития выраженного послеоперационного болевого синдрома (ВАШ 8-10 балла), при значении $P < 0,5$ – высокую вероятность развития слабого или умеренно выраженного послеоперационного болевого синдрома (ВАШ 1-7 балла). Оценка чувствительности и специфичности данной модели составила 87 % и 100 %, соответственно. Характеристики модели представлены в таблицах 20 и 21.

Таблица 20 – Характеристики переменных модели прогнозирования наступления выраженного болевого синдрома

Переменная	B	Среднеквадратичная ошибка среднего	Коэффициент Вальда	Значимость	Ожидаемое B
Тип анестезии	4,961	6,77	0,537	0,464	142,792
Глюкоза	-4,373	3,934	1,235	0,266	0,013
CFT ex	0,145	0,124	1,384	0,239	1,157
MCF ex	0,129	0,369	0,122	0,727	1,137
A (10) in	-0,136	0,178	0,582	0,446	0,873
Угол альфа in	-0,43	0,378	1,29	0,256	0,651
Константа	33,422	33,631	0,988	0,32	3,27E+14

Таблица 21 – Характеристики ROC-анализа для переменных модели

Переменная	AUC	Стандартная ошибка	Ассимптотическая значимость	ДИ		Ч	С
				НГ	ВГ		
Тип анестезии	0,666	0,123	0,239	0,425	0,907	0,8	0,469
Глюкоза	0,303	0,089	0,162	0,128	0,478	1	0,938
CFT ex	0,788	0,078	0,041	0,634	0,941	1	0,344
MCF ex	0,284	0,099	0,125	0,090	0,479	1	0,965
A (10) in	0,266	0,150	0,096	0,000	0,560	1	0,932
Угол альфа in	0,275	0,099	0,110	0,081	0,469	1	0,921
Примечания: 1 AUC – показатель, позволяющий суммировать производительность модели одним числом, измеряя площадь под кривой ROC; 2 ДИ – доверительный интервал; 3 НГ – нижняя граница; 4 ВГ – верхняя граница; 5 Ч – чувствительность; 6 С – специфичность.							

Построение регрессионных моделей в варианте 2:

Вероятность наступления послеоперационных осложнений > III по шкале Clavien-Dindo рассчитывали по формуле:

$$P = 1 / (1 + e^{\Lambda(-F)}),$$

где $F = -5,216 + 0,874 \cdot [\text{тип анестезии}] - 0,2 \cdot [\text{сАД}] - 0,1 \cdot [\text{CFT ex}] + 0,037 \cdot [\text{CT in}]$, где

- 5,216 – константа;

[тип анестезии] – тип анестезии: 1 – ксенон+ДММ+ЭА, 2 – севофлуран+ЭА;

[сАД] – среднее артериальное давление;

[CFT ex] – показатель тромбоэластограммы EXTEM;

[CT in] – показатель тромбоэластограммы INTEM.

Значимость модели логистической регрессии по критерию Хи-квадрата составила 0,048, R-квадрат Найджелкерка составил 0,298, значимость по критерию согласия Хосмера-Лемешева составил 0,593, что свидетельствует о корректности составления модели.

Характеристики модели представлены в Таблицах 22 и 23. Чувствительность и специфичность модели составила 78,1 % и 75 %, соответственно.

Таблица 22 – Характеристики переменных модели для прогнозирования наступления послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo IIIb-V

Переменная	B	Среднеквадратичная ошибка среднего	Коэффициент Вальда	Значимость	Ожидаемое B
Тип анестезии	0,874	1,034	0,714	0,398	2,395
сАД	-0,2	0,053	0,141	0,708	0,98
CFT ex	-0,1	0,023	0,186	0,66	0,99
СТ in	0,037	0,022	2,866	0,09	1,037
Константа	-5,216	5,701	0,837	0,36	0,005

Таблица 23 – Характеристики ROC-анализа для переменных модели

Переменная	AUC	Стандартная ошибка	Асимптотическая значимость	ДИ		Точка отсечения	Ч	С
				НГ	ВГ			
Тип анестезии	0,681	0,09	0,044	0,505	0,857	1,5	0,769	0,593
сАД	0,436	0,097	0,507	0,247	0,625	76,83	0,846	0,185
CFT ex	0,534	0,099	0,73	0,34	0,728	63	1	0,222
СТ in	0,704	0,9	0,023	0,527	0,88	165,5	0,462	0,926

Примечания:

- 1 AUC – показатель, позволяющий суммировать производительность модели одним числом, измеряя площадь под кривой ROC;
- 2 ДИ – доверительный интервал;
- 3 НГ – нижняя граница;
- 4 ВГ – верхняя граница;
- 5 Ч – чувствительность;
- 6 С – специфичность.

Вероятность наступления выраженного болевого синдрома (ВАШ – 8-10 баллов) рассчитывается по формуле

$$P = 1 / (1 + e^{\Lambda(-F)}),$$

где $F = -2,213 + 0,514 * [\text{тип анестезии}] + 0,487 * [\text{глюкоза}] - 0,107 * [A(10) \text{ in}] + 0,349 * [\text{РФМК}]$, где

-2,213 – константа;

[тип анестезии] – тип анестезии: 1 - ксенон+ДММ+ЭА, 2 – севофлуран+ЭА;

[глюкоза] – концентрация глюкозы в крови, ммоль/л;

[A (10) in] – показатель тромбоэластограммы INTEM;

[РФМК] – растворимые фибрин-мономерные комплексы, секунды.

Значимость модели логистической регрессии по критерию Хи-квадрата составила 0,073, R-квадрат Найджелкерка составил 0,326, значимость по критерию согласия Хосмера-Лемешева составил 0,033, что свидетельствует о корректности составления модели. Чувствительность и специфичность модели составила 86 % и 100 %, соответственно. Характеристики модели представлены в Таблицах 24 и 25.

Таблица 24 – Характеристики переменных модели для прогнозирования наступления выраженного болевого синдрома

Переменная	B	Среднеквадратичная ошибка среднего	Коэффициент Вальда	Значимость	Ожидаемое B
Тип анестезии	0,514	1,59	0,105	0,746	1,672
Глюкоза	0,487	0,314	2,405	0,121	1,627
A (10) in	-0,107	0,136	0,611	0,434	0,899
РФМК	0,349	0,309	1,271	0,260	1,417
Константа	-2,213	9,120	0,059	0,808	0,109

Таблица 25 – Характеристики ROC-анализа для переменных модели

Переменная	AUC	Стандартная ошибка	Ассимптотическая значимость	ДИ		Точка отсечения	Ч	С
				НГ	ВГ			
Тип анестезии	0,687	0,108	0,083	0,475	0,899	1,5	0,833	0,541
Глюкоза	0,716	0,153	0,157	0,417	1,016	8,3	0,667	0,865
A (10) in	0,401	0,124	0,425	0,158	0,644	68	1	1
РФМК	0,671	0,092	0,064	0,490	0,852	4,35	1	0,459

Примечания:

- 1 AUC – показатель, позволяющий суммировать производительность модели одним числом, измеряя площадь под кривой ROC;
- 2 ДИ – доверительный интервал;
- 3 НГ – нижняя граница;
- 4 ВГ – верхняя граница;
- 5 Ч – чувствительность;
- 6 С – специфичность.

Таким образом, все 4 построенные модели показали высокий уровень чувствительности и специфичность и могут использоваться в клинической практике. Примечательно, что тип анестезии явился наиболее значимым предиктором для всех моделей.

3.7 Отдаленные результаты лечения больных раком желудка в сравниваемых группах с оценкой влияния частоты и характера послеоперационных осложнений

С учетом того, что осложнения, возникшие в послеоперационном периоде, оказывают влияния на сроки последующей реабилитации больных, могут оказаться препятствием на реализации алгоритма адъювантного этапа комбинированного лечения и способствовать прогрессированию, вплоть до состояния декомпенсации, сопутствующей патологии в исследовании проведена оценка только показателя общей 5-летней выживаемости у больных сравниваемых группах, учитывались все случаи, независимо от непосредственной причины смерти. В анализ были включены все случаи летальных исходов, наступившие после выписки больных из стационара после завершения госпитального этапа лечения, включая 1 случай смерти пациента в контрольной группе от хирургических осложнений в условиях стационара и все смерти больных, наступившие в сроки до 90 дней после хирургического вмешательства. Таким образом, в анализ показателей общей 5-летней выживаемости были включены результаты лечения всех 53 больных раком желудка, участвовавших в исследовании. К сожалению, в ряде наблюдений, как в основной, так и в контрольной группе нам удалось установить только факт смерти пациента в период 5-летнего динамического наблюдения, но не окончательную причину летального исхода, в связи чем показатели безрецидивной выживаемости не анализировались.

Сроки динамического наблюдения были ограничены 60 месяцами, и составили в основной группе – от 3 до 60 месяцев, в контрольной группе – от

7 до 60 месяцев. В итоге было установлено, что в основной группе уровень общей 5-летней выживаемости составил 51,9 %, в контрольной – 34,6 % (рисунок 8). При этом статистически значимых различий между группами не получено ($\log\text{-rank-test} = -1,1767$, $p = 0,239$), что позволяет утверждать, что сравниваемые когорты больных по основным клинико-морфологическим характеристикам первичной опухоли и объему проведенного хирургического или комбинированного лечения, которые являются основными факторами, определяющими показатели отдаленной выживаемости онкологических больных, были сопоставимы.

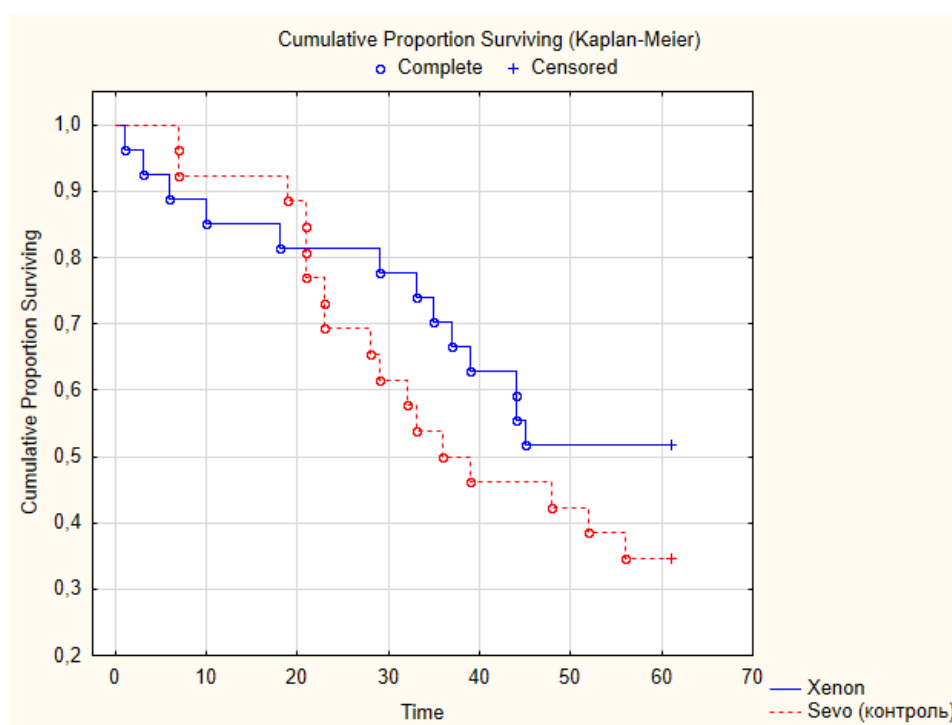


Рисунок 8 – Показатели общей выживаемости больных раком желудка в сравниваемых группах по методу Каплана-Майера

Однако при оценке влияния наличия и выраженности послеоперационных осложнений (ПО) на показатели общей 5-летней выживаемости в сравниваемых группах оказалось, что неблагоприятное течение послеоперационного периода ассоциировано со снижением общей выживаемости. Как было показано ранее, общее количество ПО в основной группе было значимо меньше, чем в контрольной – 18 (20,7 %) против 59

(79,3 %) соответственно ($p = 0,0002$). При этом, показатели общей 5-летней выживаемости в основной и контрольной группах при наличии у пациента как минимум одного случая ПО составили 63,9 % и 34,6 % соответственно ($\log\text{-rank-test}=1,9954$, $p = 0,046$) (рисунок 9).

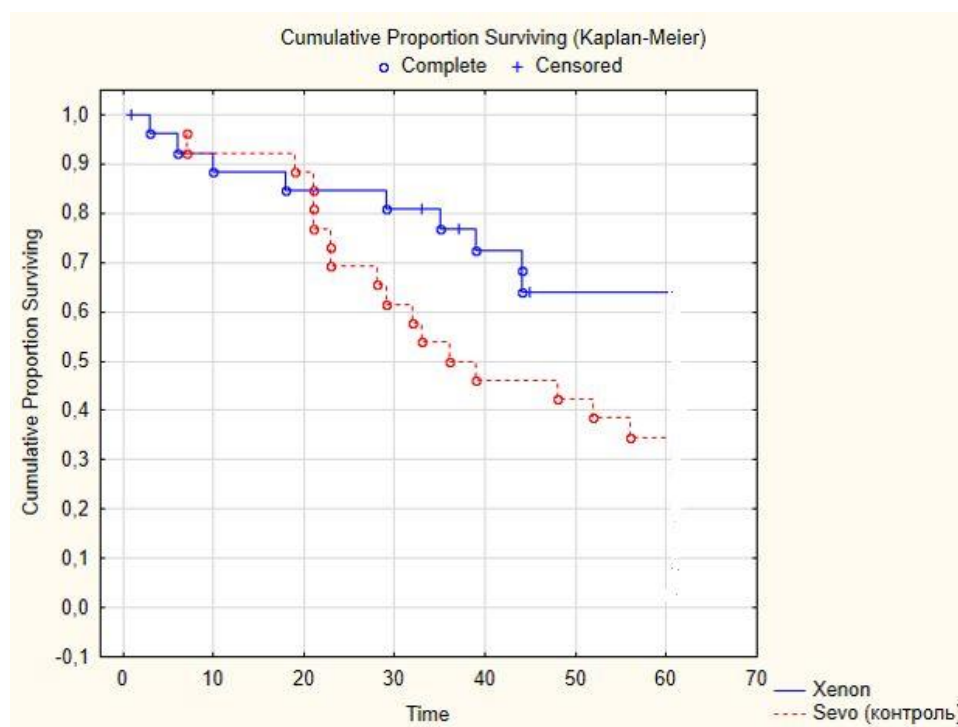


Рисунок 9 – Показатели общей выживаемости больных раком желудка в сравниваемых группах по методу Каплана-Майера, имеющих как минимум 1 осложнение в раннем послеоперационном периоде

Наиболее существенное влияние на отдаленные результаты лечения оказали тяжелые послеоперационные осложнения, как правило, сопровождающиеся выраженными изменениями системного воспалительного ответа, которые соответствовали уровню IIIb-V по классификации Clavien-Dindo. При оценке общей выживаемости в обеих сравниваемых группах оказалось, что у больных с относительно благоприятным течением послеоперационного периода – при отсутствии ПО (Clavien-Dindo 0) или при наличии ПО, не потребовавших повторной ревизии брюшной полости (Clavien-Dindo I-IIIa), данный показатель составил 55,6 %, при наличии ПО

Clavien-Dindo IIIb-V степени – 17,7 % (log-rank-test=2,6384, $p = 0,0008$) (рисунок 10).

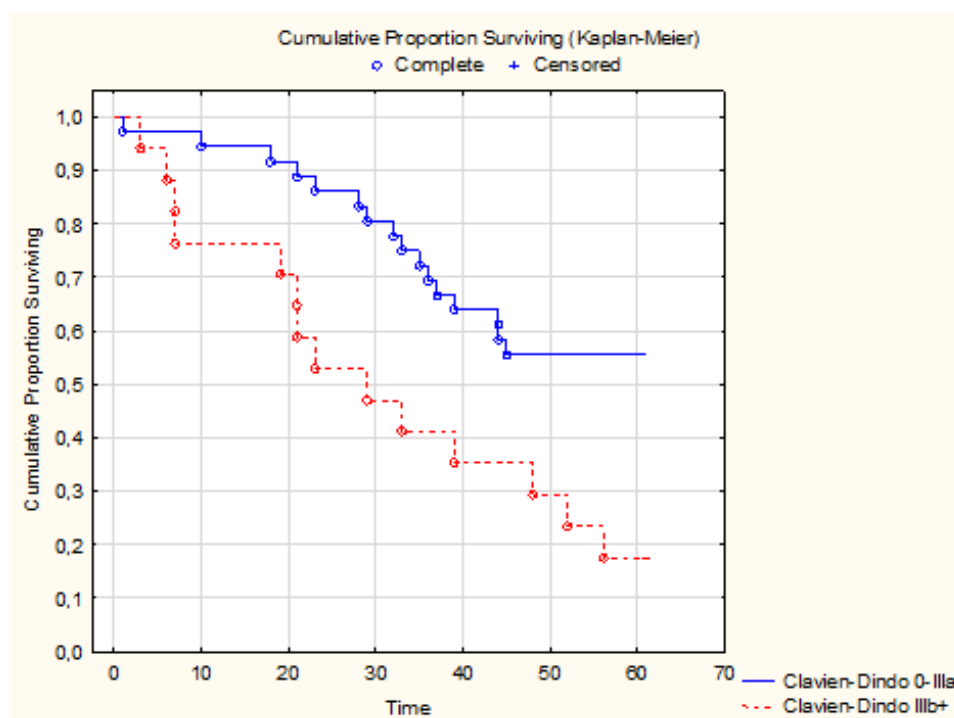


Рисунок 10 – Показатели общей выживаемости во всей популяции больных раком желудка, включенных в исследование, по методу Каплана-Майера, в зависимости от уровня тяжести послеоперационных осложнений по классификации Clavien-Dindo

Применение ксеноновой анестезии в сочетании с дексметомидином по сравнению со стандартной методикой анестезиологического пособия с использованием севофлурана при радикальных операциях по поводу рака желудка позволило снизить частоту и выраженность послеоперационных осложнений, что было ассоциировано с улучшением показателей общей 5-летней выживаемости в сравниваемых группах (рисунки 11, 12).

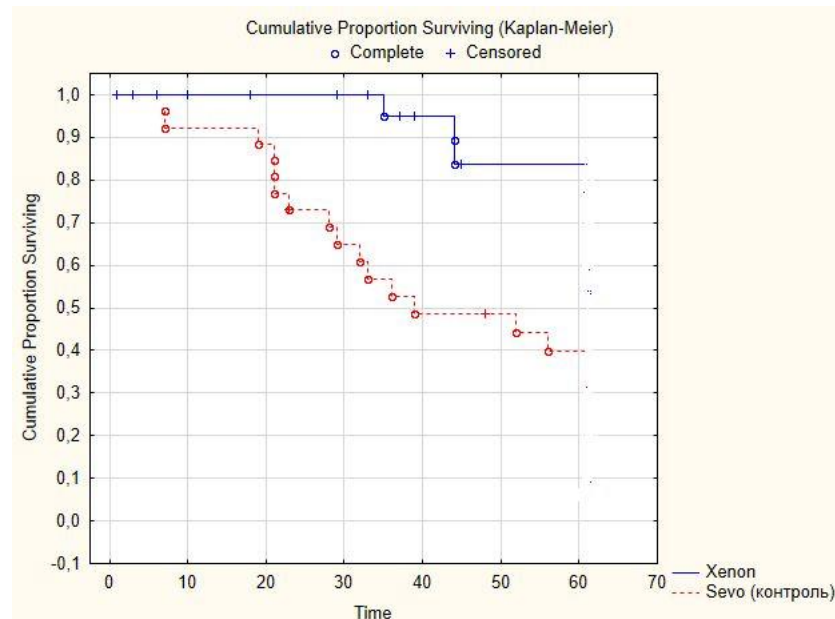


Рисунок 11 – Показатели общей выживаемости больных раком желудка в сравниваемых группах по методу Каплана-Майера, при наличии послеоперационных осложнений I степени по классификации Clavien-Dindo. Различия между группами статистически значимые ($p = 0,0008$)

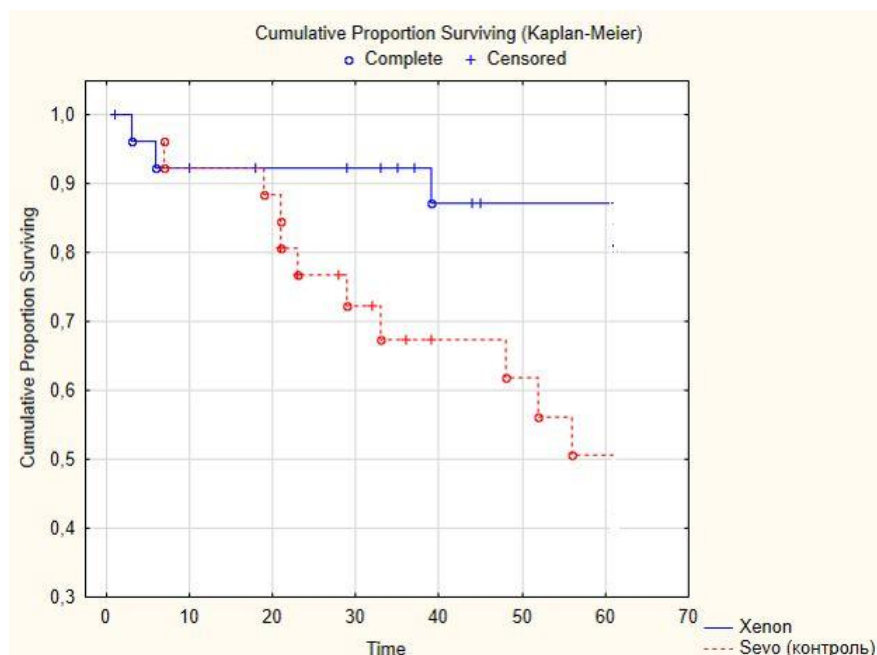


Рисунок 12 – Показатели общей выживаемости больных раком желудка в сравниваемых группах по методу Каплана-Майера, при наличии послеоперационных осложнений IIIb+ степени по классификации Clavien-Dindo. Различия между группами статистически значимые ($p = 0,0027$)

ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

В современной онкологии рак желудка сохраняет высокую клиническую значимость, занимая четвертую позицию в рейтинге заболеваемости и второе место в структуре смертности среди злокачественных новообразований. Данное онкологическое заболевание преимущественно диагностируется у лиц пожилого возраста, причём опухолевый процесс у них развивается на фоне уже существующей коморбидной патологии, которая в значительной степени ограничивает функциональные возможности сердечно-сосудистой системы, внешнего дыхания, обмена веществ и механизмов детоксикации. Параллельно у этой категории больных закономерно формируются системные расстройства, индуцированные пролиферацией неоплазии: уменьшение ОЦК, эндогенный интоксикационный синдром (связанный как с ростом опухоли, так и с её распадом), гипопротеинемия, анемия, нарушения свёртывающей системы крови (коагулопатии), подавление иммунитета и другие. Все перечисленные сдвиги гомеостаза формируют крайне неблагоприятную почву для противоопухолевого лечения, а сами методы такого лечения, в свою очередь, также оказывают агрессивное влияние на организм [9, 34, 35, 37, 39].

По причине высокой степени инвазивности радикальных оперативных вмешательств, проводимых при злокачественных новообразованиях брюшной полости и малого таза, описанные выше расстройства гомеостаза, которые поначалу носили компенсаторно-адаптивный характер, приобретают избыточную выраженность и переходят в разрез выраженной патологии. Именно хирургический стресс-ответ является ведущим фактором, вызывающим в послеоперационном периоде дисфункцию многочисленных органов и функциональных систем, в связи с чем возникает необходимость в поиске и внедрении результативных методов его коррекции [40, 49].

В литературных источниках отсутствует единая точка зрения относительно предпочтительности использования различных

анестезиологических методик при оперативных вмешательствах у больных раком желудка. В практике онкологической анестезиологии широко востребован подход с применением сочетанной анестезии. Достоинство такой стратегии состоит в достижении максимально возможного обезболивания при минимальном количестве нежелательных эффектов. В рамках классической схемы анестезиологического сопровождения анальгезия инициируется ещё до момента нанесения операционного разреза и продолжается непрерывно как на протяжении хирургического вмешательства, так и после его окончания. Такая тактика обезболивания существенно ослабляет болевой ответ на операционную травму, снижает интенсивность воспалительной боли в послеоперационном периоде, а также приводит к уменьшению явлений как периферической, так и центральной сенситизации.

Хирургическое вмешательство неизбежно сопряжено с интенсивным потоком ноцицептивных сигналов, исходящих из зоны операционной раны, массивным разрушением клеточных элементов, кровопотерей и системным переохлаждением; указанные явления могут дополнительно усугубляться остаточными токсическими проявлениями после предшествующей химиолучевой терапии. Эти процессы запускают каскад гуморальных медиаторов воспаления, причём центральная роль в развитии синдрома системного воспалительного ответа (ССВО) отводится эндогенным цитокинам и прочим провоспалительным факторам, которые способны модулировать активность многих клеточных популяций и функциональных систем организма [34, 40, 49].

В целом, необходимо отметить, что выбранные для анестезии препараты (ксенон и ДММ) в значительной степени потенцируют и дополняют друг друга, нивелируя имеющиеся побочные эффекты. В частности, имеющийся отрицательный инотропный эффект ДММ нивелируются известными стабилизирующими на гемодинамику эффектами ксенона. Полученные данные BIS мониторинга показали достаточный

уровень глубины анестезии во время операции в обеих группах исследования, но у пациентов контрольной группы дольше сохранялись явления постнаркозной депрессии. Продолжительность периода до пробуждения, сроки выполнения экстубации, а также интенсивность болевых ощущений по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) у пациентов основной группы оказались ниже, чем в группе контроля ($p < 0,05$). Полученные нами результаты согласуются с данными других исследователей, которые свидетельствуют о благоприятном течении раннего периоперационного периода, например, у пациентов старше 20 лет неонкологического профиля (более ранняя экстубация, ранее открытие глаз, ранние временные показатели ориентирования в пространстве и времени) [22, 28, 66, 73].

Рецепторные структуры, которые участвуют в реализации анальгетических эффектов ДММ и ксенона, не являются опиатными рецепторами, эти эффекты реализуются через NMDA-рецепторов, в меньшей степени других рецепторов – AMPA-рецепторов, опиатных и $\alpha 2$ -адренорецепторы ЦНС и частично ПНС. Это, по-видимому, приводит к продолжительному анальгетическому эффекту при комбинированной анестезии с ксеноном и ДММ по сравнению с севофлураном, что реализуется как в меньшей выраженности болевого синдрома, так и статистически значимо меньшей потребности в опиоидных анальгетиках.

В настоящей работе выявлены определенные различия, касающиеся влияния типа анестезии на периоперационные показатели инсулинемии и гликемии. Оба вида анестезии сопровождались снижением уровня инсулина к 2 и 3 точке с последующим резким подъемом инсулина в плазме крови к 4-ой контрольной точке. В подгруппе с ксеноном+ДММ гиперинсулинемия на первые сутки после окончания операции была более выражена по сравнению с анестезией севофлураном ($p < 0,05$). По-видимому, именно динамикой инсулина можно объяснить гипергликемию в группе с анестезией севофлураном на 2, 3 и 4 контрольных точках, в то время как у пациентов в группе с ксеноном+ДММ медианные значения уровня глюкозы во всех

контрольных точках находились пределах референсных значений. Литературные данные свидетельствуют об отсутствии значимого влияния всех трех препаратов на уровень инсулинемии и гликемии, однако, ряд исследований свидетельствуют о индивидуальных вариациях уровня инсулинемии и гликемии, особенно у пациентов с нарушениями толерантности к глюкозе и сахарным диабетом при проведении анестезии этими препаратами [67, 88, 89].

Кроме того, ксенон поддерживает нормальный уровень глюкозы, в частности у нейрохирургических больных благодаря снижению оксигенации и скорости потребления глюкозы клетками головного мозга [27].

Анализ динамики изученных лабораторных показателей выявил, что оба вида анестезии принципиально обуславливают сходную динамику уровня провоспалительных маркеров, цитокинов и гормонов, за исключением уровня инсулина. Это может свидетельствовать об однотипном влиянии на ССВО и гипоталамо-гипофизарную систему в целом.

Оба вида наркоза продемонстрировали хорошую регуляцию параметров центральной гемодинамики, все параметры в периоперационном периоде находились в пределах референсных значений. Однако, по данным дискриминантного анализа динамика следующих показателей статистически значимо различалась между больными раком желудка с различными вариантами анестезии: сАД, рУО, рИУО, рНСВ, рИНСВ, причем по ряду параметров наблюдалась принципиально различная динамика (сАД, рУО, рИУО, рИНВ), а для рНСВ отмечено плавное снижение показателя к первым суткам после операции в обеих группах различной выраженности. Такой параметр гемодинамики как сАД оказался значимым предиктором для прогнозирования тяжелых послеоперационных осложнений, и, по-видимому, сочетание ксенона и ДММ имеет определенные преимущества в плане контроля гемодинамических параметров перед анестезией севофлураном.

Проведенный анализ частоты и структуры послеоперационных осложнений, структурированных по своей тяжести по шкале Clavien-Dindo,

показал неоспоримые преимущества комбинированной анестезии ксеноном в сочетании с ДММ, особенно в отношении профилактики осложнений Clavien-Dindo I-IIIa. Противорвотное действие показано для ксенона, оно реализуется за счет стимуляции рецепторов серотонина третьего типа в головном мозге [24]. Показано, что ксеноновая анестезия сопровождается выраженным нейропротекторным эффектом, кроме того нейропротективные эффекты отмечены и для ДММ (вследствие центрального симпатолитического действия) [11, 17, 20, 22, 23, 26, 30, 31]. По-видимому, именно нейропротективными и антиоксидантными эффектами ксенона и ДММ, реализуемыми на уровне головного мозга (центры рвоты и терморегуляции) обусловлено снижение эпизодов рвоты и послеоперационной гипертермии в основной группе.

Как ксенон, так и ДММ обладают свойством снижать частоту послеоперационного делирия, а также делирия другой этиологии (например, опийного делирия, алкогольного делирия) [80, 95]. Механизм такого действия включает нейропротективное действие, реализуемое на различных уровнях ЦНС и ПНС, снижение частоты эпизодов гипергликемии и снижение вероятного токсического действия глюкозы [67, 88, 89].

Снижение количества такого грозного осложнения как ТЭЛА в основной группе можно объяснить наблюдаемой стабильностью гемодинамики, стабильностью системы свертывания крови, что отмечается как по данным литературы, так и в собственных результатах [96]. Также в таблице 17 представлены данные о выраженной тенденции к снижению частоты послеоперационных панкреатитов у пациентов основной группы, что можно объяснить комплексным эффектом обоих препаратов, а именно, снижением выраженности ишемии критически важных органов, в том числе, по-видимому и поджелудочной железы, улучшением микроциркуляции в поджелудочной железе вследствие стабильной гемодинамики и отсутствия спазма капилляров. В целом проблема адекватного прогнозирования развития острого панкреатита после радикальных операций с лимфаденэктомией по поводу рака желудка стоит очень остро [97, 98].

Специалисты, занимающиеся много лет данной проблемой, говорят о необходимости проведения профилактических мероприятий для профилактики панкреатита не рутинно всем, а только пациентам с высоким риском остро [98, 99]. Безусловно, такой подход вероятно оправдан, однако выбор варианта анестезии без проведения предоперационной профилактики, по нашим данным существенно снижает риск развития острого панкреатита, и такой подход с выбором анестезии также должен использоваться для профилактики этого грозного осложнения.

Определенное протективное действие комбинированной анестезии ксеноном и ДММ в отношении развития кровотечений, ОНМК, недостаточности анастомоза и полиорганной недостаточности можно также объяснить комплексными механизмами действия этих анестетиков, а именно за счет стабилизации гемодинамики, стабилизации системы свертывания и фибринолиза, нейропротективным действием и пролонгированным антиноцицептивным действием.

Значимый эффект ксенона на противовоспалительную активизацию и апоптоз нейтрофилов в условиях *ex vivo* выявлен в работе О. Е. Гребенчикова [20]. Исследователями было продемонстрировано, что вдыхание ксенона (в концентрации 30 % на протяжении 60 минут) у здоровых добровольцев оказывает выраженное противовоспалительное действие в отношении нейтрофилов, активированных липополисахаридами. Этот эффект реализуется через подавление провоспалительной киназы ERK1/2, а также провоспалительной MAP-киназы p38, что ведёт к снижению активации данных клеток. Кроме того, регистрируется уменьшение экспрессии на поверхности нейтрофилов маркёров активации и дегрануляции – CD11b и CD66b. Было установлено, что стимуляция липополисахаридами подавляет спонтанный апоптоз нейтрофилов, тогда как воздействие ксенона, напротив, повышает их способность к апоптотической гибели, что, по всей вероятности, будет способствовать купированию воспалительного процесса.

Кроме того, в экспериментальных исследованиях было показано, что ксенон способен эффективно предупреждать негативные эффекты активации ПОЛ, вызванной вдыханием гипероксической смеси за счет активации антиоксидантных ферментов (каталазы, глутатионредуктазы и супероксиддисмутаза) в тканях печени [14]. Таким образом, ксенон обладает определенным иммуномодулирующим и антиоксидантным действием, что может предотвращать незавершенное воспаление, избыточную активацию нейтрофилов, последующий массивный цитолиз с последующим неконтролируемым ССВО и полиорганной недостаточностью.

Созданные математические модели для прогнозирования тяжелых послеоперационных осложнений и выраженности болевого синдрома характеризуются высокими показателями чувствительности и особенно – специфичности, включают в качестве предикторов простые клинико-лабораторные показатели и могут быть с успехом использоваться в клинической практике. Все модели в качестве предиктора включали такой параметр как тип анестезии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На сегодняшний день отсутствует какой-либо единый анестезиологический метод, позволяющий полностью исключить нарушения в работе физиологических систем, как в ходе оперативного вмешательства, так и в ближайшие сроки после него. Поиск оптимальных вариантов обезболивания при высокотравматичных операциях заставляет анестезиологов активно использовать регионарные блокады и многокомпонентные анестезиологические подходы. Накопленный опыт применения ксенона в качестве анестетика в различных областях хирургии, в том числе онкологии, показало значительные преимущества последнего перед другими анестетиками реализуемое через противорвотное, противовоспалительное, иммуномодулирующее, выраженное нейро- и кардиопротективное действие ксеноновой анестезии, а также пролонгированное стабилизирующее влияние на гемодинамические показатели. Однако моноанркоз ксеноном не применяется. Наиболее перспективной представляется комбинация анестезии ксеноном с внутривенным введением Альфа2-агониста дексметомидина и эпидуральной анестезией. Таким образом цель исследования была сформулирована как оценить эффективность комбинированной анестезии ксеноном и ДММ в сочетании с эпидуральной анальгезией при радикальных операциях по поводу рака желудка с поиском периоперационных маркеров послеоперационных осложнений и интенсивности болевого синдрома.

При этом решались следующие задачи:

- клинически апробировать и оценить эффективность методики комбинированной анестезии ксеноном и дексметомидином в сочетании с эпидуральной анальгезией при хирургическом лечении больных раком желудка;
- провести комплексное исследование динамики уровней воспалительных, гормонально-метаболических маркеров, показателей

гемодинамики, гемостаза и тромбоэластометрии у больных раком желудка в периоперационном периоде при различных видах анестезиологического пособия;

- оценить особенности течения раннего послеоперационного периода при хирургическом лечении больных раком желудка в зависимости от метода анестезиологического пособия;

- создать математические модели для прогнозирования частоты осложнений IIIb-V по классификации Clavien-Dindo и интенсивного болевого синдрома с учетом варианта наркоза при радикальных операциях по поводу рака желудка;

- провести оценку общей 5-летней выживаемости у больных раком желудка, перенесших радикальные операции, в зависимости от течения послеоперационного периода и варианта анестезиологического пособия.

Основные полученные результаты исследования свидетельствуют, что комбинированная анестезия ксеноном и ДММ по сравнению с анестезией севофлураном имеет преимущества в плане лучшего контроля гемодинамики, уровня инсулинемии и гликемии, показателей сверывающей системы крови и тромбоэластометрии. Полученные данные BIS мониторинга показали достаточный уровень глубины анестезии во время операции в обеих группах исследования, но у пациентов с севофлураном дольше сохранялись явления постнаркозной депрессии. Время пробуждения, экстубации, расход наркотических анальгетиков, а также выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ у больных с анестезией ксеноном и ДММ было меньшее по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

Комбинированная анестезия ксеноном и ДММ по сравнению с анестезией севофлураном у больных раком желудка, перенесших радикальное оперативное вмешательство, снижала общее количество осложнений ($p = 0,003$), количество осложнений I степени по классификации Clavien-Dindo ($p = 0,043$), в первую очередь, за счет уменьшения частоты случаев послеоперационной тошноты и рвоты ($p = 0,042$) и количество

осложнений II степени по классификации Clavien-Dindo ($p = 0,019$). Помимо варианта анестезиологического пособия выявлены значимые дополнительные предикторы прогнозирования риска тяжелых послеоперационных осложнений и выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде. Снижение частоты и выраженности ранних послеоперационных осложнений у радикально оперированных больных раком желудка в зависимости от метода анестезии было ассоциировано с улучшением показателей общей 5-летней выживаемости.

ВЫВОДЫ

1. Разработанная методика комбинированной анестезии ксеноном и ДММ в сочетании с эпидуральной анальгезией характеризовалась стабильной гемодинамикой на всех этапах оперативного вмешательства, включая наиболее травматичный период мобилизации препарата и выполнения лимфодиссекции, по сравнению с контрольной группой. При анестезии севофлураном в сочетании с эпидуральной анальгезией на момент окончания операции отмечены значимые гемодинамические изменения в виде умеренной гипотонии и снижения расчетных показателей центральной гемодинамики, как по сравнению с исходными значениями, так с аналогичными параметрами в основной группе.

2. При межгрупповой оценке периоперационных показателей гормонов стресс-ответа выявлены значимые изменения уровня инсулина на 1-е сутки после операции, который в основной группе с комбинированной анестезией ксеноном и ДММ в сочетании с эпидуральной анальгезией составил 35,3 мкМЕ/мл, в контрольной с анестезией севофлураном в сочетании с эпидуральной анальгезией – 28,3 мкМЕ/мл ($p < 0,05$), что сопровождалось меньшей частотой гипергликемии в сравниваемых группах – 38,3 % и 61,5 % соответственно ($p < 0,05$) и отражает снижение риска катаболических нарушений при применении ксеноновой анестезии.

3. Анестезиологическое пособие с применением комбинации ксенона и ДММ в сочетании с эпидуральной анальгезией обеспечивает более стабильное состояние системы гемостаза – по результатам динамического анализа параметров тромбоэластометрии в основной группе во всех контрольных точках оценки не наблюдалось снижения значения угла α (INTEM) ниже референсного уровня, тогда как, при анестезии севофлураном в сочетании с эпидуральной анальгезией, данный показатель на всех этапах хирургического вмешательства и на 1-е сутки после операции соответствовал состоянию гипокоагуляции.

4. У пациентов с комбинированной анестезией ксеноном и ДММ в сочетании с эпидуральной анальгезией по данным BIS-мониторинга значительно снижалась длительность явлений постнаркозной депрессии по сравнению с контрольной группой с анестезией севофлураном в сочетании с эпидуральной анальгезией – $91,6 \pm 2,57$ и $85,7 \pm 14,5$ соответственно ($p < 0,05$). Кроме того, применение ксеноновой анестезии в комбинации с ДММ уменьшало период пробуждения, время экстубации, расход наркотических анальгетиков, а также выраженность болевого синдрома по шкале ВАШ по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$).

5. При оценке течения послеоперационного периода в зависимости от использованного метода анестезии установлено, что при использовании комбинированной анестезией ксеноном и ДММ в сочетании с эпидуральной анальгезией наблюдается меньшее количество всех осложнений ($p = 0,003$), количество осложнений I степени по классификации Clavien-Dindo ($p = 0,043$), в первую очередь, за счет уменьшения частоты случаев послеоперационной тошноты и рвоты ($p = 0,042$) и количество осложнений II степени по классификации Clavien-Dindo ($p = 0,019$).

6. При хирургическом лечении рака желудка неблагоприятное течение послеоперационного периода связано с снижением уровня общей 5-летней выживаемости, у больных без послеоперационных осложнений (Clavien-Dindo 0) и с осложнениями легкой/средней степени (Clavien-Dindo I-IIIa), данный показатель составил 55,6 %, при наличии тяжелых послеоперационных осложнений (Clavien-Dindo IIIb-V) – 17,7 % (log-rank-test=2,6384, $p = 0,0008$). Применение ксеноновой анестезии в комбинации с ДММ позволяет снизить риск возникновения послеоперационных осложнений, что ассоциировано с улучшением общей 5-летней выживаемости.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Разработанная методика комбинированной анестезии ксеноном и дексметомидином в сочетании с эпидуральной анальгезией является оптимальным вариантом и методом выбора анестезиологического обеспечения радикальных хирургических вмешательств у больных раком желудка преклонного возраста с сопутствующей соматической патологией.

2. Разработана математическая модель прогнозирования частоты послеоперационных осложнений IIIb-V степени по классификации Clavien-Dindo у радикально оперированных больных раком желудка, включающая такие показатели как тип анестезии, уровень среднего артериального давления и показатели тромбоэластограммы EXTEM/INTEM, оцененные до операции или на этапе экстубации, что позволяет заранее планировать дополнительные профилактические мероприятия при высоком риске тяжелых послеоперационных осложнений.

3. При планировании персонального алгоритма послеоперационного ведения больных раком желудка, перенесших радикальные операции, целесообразно использовать разработанную математическую модель определения риска развития выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде (8-10 баллов по ВАШ), включающую такие показатели как тип анестезии, уровень глюкозы, показатели тромбоэластограммы EXTEM/INTEM и РФМК, оцененные до операции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

5-HT ₃	- серотониновые рецепторы
АКТГ	- адренокортикотропный гормон
АЧТВ	- активированное частичное тромбопластиновое время
ВАШ	- визуально-аналоговая шкала
ВОЗ	- Всемирная организация здравоохранения
ДММ	- дексметомидин
ЗНО	- злокачественные новообразования
ИБС	- ишемическая болезнь сердца
ИВЛ	- искусственная вентиляция легких
ИЛ	- интерлейкин
МАК	- минимальная альвеолярная концентрация
ОНМК	- острое нарушение мозгового кровообращения
ПО	- послеоперационные осложнения
ПТВ	- протромбиновое время
рУО	- расчетный ударный объем сердца
рИУО	- расчетный ударный индекс сердца
рНСВ	- расчетный сердечный выброс
рИНСВ	- расчетный сердечный индекс
РФМК	- растворимые фибрин-мономерные комплексы
САД	- систолическое артериальное давление
ДАД	- диастолическое артериальное давление
сАД	- среднее артериальное давление
СДРЖ	- субтотальная резекция желудка
СРБ	- С-реактивный белок
ССВО	- синдром системного воспалительного ответа
СТГ	- соматотропный гормон
ТВ	- тромбиновое время

ФНО- α	- фактор некроза опухоли α
ХОБЛ	- хроническая обструктивная болезнь легких
ЦНС	- центральная нервная система
ЧСС	- частота сердечных осложнений
Альфа- угол	- угол между средней осью и касательной к кривой свертывания, характеризует динамику свертывания крови
A(10)	- мера твердости сгустка через 10 минут
AMPA	- ионотропные рецепторы глутамата, активируемые ксеноном
ASA	- американская ассоциация анестезиологов
BIS	- индекс для оценки степени сознания пациента
СТ	- время сгущения
CFT	- время образования сгустка
EXTEM	- вариант ротационной тромбоэластометрии для оценки внешнего пути активации свертывания крови
INTEM	- вариант ротационной тромбоэластометрии для оценки внутреннего пути активации свертывания крови
MCE	- максимальная гибкость (упругость) сгустка
MCF	- максимальная твердость сгустка
NMDA	- тип рецепторов (N-methyl-D-aspartat), активируемых ксеноном
SpO ₂	- уровень насыщения артериальной крови кислородом.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Злокачественные новообразования в России в 2021 году (заболеваемость и смертность) / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – 252 с.
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2024 году / под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, А. О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2025. – 275 с.
3. National Cancer Institute: [сайт]. – URL: <https://seer.cancer.gov/statfacts> (дата обращения: 01.03.2026).
4. Aahlin, E. K. Risk factors, complications and survival after upper abdominal surgery: a prospective cohort study / E. K. Aahlin, G. Tranø, N. Johns [et al.] // BMC Surgery. – 2015. – Vol. 15. – Art. 83.
5. Lennon, F. E. The μ -opioid receptor in cancer progression. Is there a direct effect? / F. E. Lennon, J. Moss, P. A. Singleton // Anesthesiology. – 2012. – Vol. 116, № 4. – P. 940–945.
6. Grigoryev, E. V. Immunosuppression as a component of multiple organ dysfunction syndrome following cardiac surgery / E. V. Grigoryev, D. L. Shukevich, V. G. Matveeva // Complex Issues of Cardiovascular Diseases. – 2018. – Vol. 7, № 4. – P. 84–91.
7. Chelazzi, C. Glycocalyx and sepsis-induced alterations in vascular permeability / C. Chelazzi, G. Villa, P. Mancinelli // Critical Care. – 2015. – Vol. 19, № 1. – Art. 26.
8. Заболотских, И. Б. Эпидемиология неблагоприятных исходов в плановой абдоминальной хирургии: результаты проспективного наблюдательного многоцентрового исследования / И. Б. Заболотских, Т. С. Мусаева, Н. В. Трембач [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2025. – № 3. – С. 51–63.

9. Lee, I. Energy crisis: the role of oxidative phosphorylation in acute inflammation and sepsis / I. Lee, M. Huttemann // *Biochimica et Biophysica Acta*. – 2014. – Vol. 1842, № 9. – P. 1579–1586.
10. Leal-Noval, S. R. A prospective study on the correlation between thromboelastometry and standard laboratory tests – influence of type of surgery and perioperative sampling times / S. R. Leal-Noval, J. Fernández-Pacheco, M. Casado-Méndez [et al.] // *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*. – 2020. – Vol. 80, № 3. – P. 179–184. – DOI: 10.1080/00365513.2019.1704051.
11. Потиевская, В. И. Современные представления о механизмах действия ксенона на организм человека / В. И. Потиевская, И. М. Шветский, С. В. Кузнецов // *Доктор.Ру*. – 2017. – № 6 (135). – С. 55–59.
12. Потиевская, В. И. Оценка влияния ксенона на интенсивность послеоперационного болевого синдрома у онкологических пациентов: рандомизированное исследование / В. И. Потиевская, Ф. М. Шветский, Д. В. Сидоров [и др.] // *Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова*. – 2021. – № 3. – С. 140–150.
13. Колесников, А. Н. Адаптационная анестезиология и реаниматология / А. Н. Колесников, В. Д. Слепушкин, Г. А. Городник [и др.] – Донецк, 2020.
14. Стряпко, Н. В. Адаптационный эффект многократного применения ксенона / Н. В. Стряпко, Т. Г. Сазонтова, В. И. Потиевская [и др.] // *Общая реаниматология*. – 2014. – Т. 10, № 2. – С. 50–56. – DOI: 10.15360/1813-9779-2014-2-50-56.
15. Анестезиология. Национальное руководство / под ред. М. А. Выжигиной, А. А. Бунатяна, Т. В. Ващинской [и др.]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М., 2023.
16. Федотушкина, К. В. Применение сочетанной ксеноновой и эпидуральной анестезии у онкогинекологических пациенток с метаболическим синдромом / К. В. Федотушкина, Л. А. Коломиец,

С. В. Авдеев [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2012. – № 6. – С.35-38.

17. Буров, Н. Е. Представления о механизме анестезиологических и лечебных свойствах ксенона / Н. Е. Буров // Анестезиология и реаниматология. – 2011. – № 2. – С. 58–62.

18. Куликов, А. Ю. Влияние анестезии ксеноном на гемодинамику: что нам известно к 2015 году / А. Ю. Куликов, О. В. Кулешов, К. М. Лебединский // Анестезиология и реаниматология. – 2015. – № 6. – С. 71–74.

19. Николаев, Л. Л. Гемодинамика при комбинированной ксеноновой анестезии / Л. Л. Николаев, А. А. Антонов, Н. Е. Буров // Поликлиника. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 52–55.

20. Гребенчиков, О. А. Нейропротективные свойства ксенона по данным экспериментальных исследований / О. А. Гребенчиков, И. В. Молчанов, А. И. Шпичко [и др.] // Неотложная медицинская помощь. Журнал им. Н.В. Склифосовского. – 2020. – Т. 9, № 1. – С. 85–95.

21. Вяткин, А. А. Ксенон в анестезиологии: достоинства и недостатки, реальность и перспективы / А. А. Вяткин, В. М. Мизиков // Анестезиология и реаниматология. – 2008. – № 5. – С. 103–107.

22. Nair, A. S. Efficacy of xenon anesthesia in preventing postoperative cognitive dysfunction after cardiac and major non-cardiac surgeries in elderly patients: a topical review / A. S. Nair, A. Christopher, S. K. Pulipaka [et al.] // Medical Gas Research. – 2021. – Vol. 11, № 3. – P. 110–113.

23. McGuigan, S. Comparing the effect of xenon and sevoflurane anesthesia on postoperative neural injury biomarkers: a randomized controlled trial / S. McGuigan, L. Evered, D. A. Scott [et al.] // Medical Gas Research. – 2022. – Vol. 12, № 1. – P. 10–17. – DOI: 10.4103/2045-9912.324591.

24. Schaefer, M. S. Predictors for postoperative nausea and vomiting after xenon-based anaesthesia / M. S. Schaefer, C. C. Apfel, H. J. Sachs [et al.] // British Journal of Anaesthesia. – 2015. – Vol. 115, № 1. – P. 61–67.

25. Neice, A. E. Xenon anesthesia for all, or only a select few? / A. E. Neice, M. H. Zornow // *Anaesthesia*. – 2016. – Vol. 71, № 11. – P. 1267–1272. – DOI: 10.1111/anae.13569.

26. Рылова, А. В. Влияние анестезии ксеноном на кислородный статус и метаболизм головного мозга у нейрохирургических больных / А. В. Рылова, А. Ю. Лубнин // *Анестезиология и реаниматология*. – 2011. – № 4. – С. 17–21.

27. Rylova, A. Predictors for postoperative oxygen and glucose consumption in neurosurgical patients / A. Rylova, A. Lubnin // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2010. – Vol. 27, № 47. – P. 116–117.

28. McGuigan, S. Performance of the bispectral index and electroencephalograph derived parameters of anesthetic depth during emergence from xenon and sevoflurane anesthesia / S. McGuigan, D. A. Scott, L. Evered [et al.] // *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. – 2023. – Vol. 37, № 1. – P. 71–81. – DOI: 10.1007/s10877-022-00860-y.

29. Brandao, W. Inhaled xenon modulates microglia and ameliorates disease in mouse models of amyloidosis and tauopathy / W. Brandao, N. Jain, Z. Yin [et al.] // *Science Translational Medicine*. – 2025. – Vol. 17, № 781. – Art. eadk3690.

30. Арефьев, А. М. Дексметомидин в нейроанестезиологии / А. М. Арефьев, А. С. Куликов, А. Ю. Лубнин // *Анестезиология и реаниматология*. – 2017. – Т. 62, № 3. – С. 213–219.

31. Devroe, S. Effect of xenon and dexmedetomidine as adjuncts for general anesthesia on postoperative emergence delirium after elective cardiac catheterization in children: study protocol for a randomized, controlled, pilot trial / S. Devroe, L. Devriese, F. Debuck [et al.] // *Trials*. – 2020. – Vol. 21, № 1. – Art. 310. – DOI: 10.1186/s13063-020-4231-5.

32. Григорькина, Е. С. Опыт применения дексмететомидина для седоанальгезии при проведении ринохирургических вмешательств /

Е. С. Григорькина, Н. М. Винговатова, Н. Г. Емелина // Российская оториноларингология. – 2021. – Т. 20, № 3. – С. 102–107.

33. Козлов, И. А. Дексмедетомидин при анестезиолого-реаниматологическом обеспечении кардиохирургических вмешательств. Часть 1. Общие сведения об агонистах α_2 -адренорецепторов и их фармакодинамике / И. А. Козлов // Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия. – 2014. – Т. 7, № 3. – С. 63–73.

34. Bel'skaya, L.V. Endogenous intoxication and saliva lipid peroxidation in patients with lung cancer / L. V. Bel'skaya, V. K. Kosenok, G. Massard // Diagnostics. – 2016. – Vol. 6, № 4. – Art. 39.

35. Aapro, M. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines / M. Aapro, Y. Beguin, C. Bokemeyer [et al.] // Annals of Oncology. – 2018. – Vol. 29, suppl. 4. – P. iv96–iv110. – DOI: 10.1093/annonc/mdx758.

36. Santiago, A. E. Systemic inflammatory patterns in ovarian cancer patients: analysis of cytokines, chemokines, and microparticles / A. E. Santiago, S. O. C. Paula, A. T. Carvalho [et al.] // Revista Brasileira de Ginecologia e Obstetrícia. – 2023. – Vol. 45, № 12. – P. e780–e789.

37. Wang, T. Prevalence of frailty and its predictors among patients with cancer at the chemotherapy stage: systematic review / T. Wang, J. Jiang, Z. Song [et al.] // JMIR Cancer. – 2025. – Vol. 11. – Art. e69936.

38. Григорьев, Е. В. Неудачи интенсивного лечения полиорганной недостаточности: патофизиология и потребность в персонификации (обзор литературы) / Е. В. Григорьев, Д. Л. Шукевич, Г. П. Плотников [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А. И. Салтанова. – 2019. – № 2. – С. 48–57.

39. Sofić, A. Is preoperative hypoproteinemia associated with colorectal cancer stage and postoperative complications? / A. Sofić, I. Rašić, E. Halilović [et al.] // Medicinski Glasnik. – 2021. – Vol. 18, № 2. – P. 450–455.

40. Dobson, G. P. Addressing the global burden of trauma in major surgery / G. P. Dobson // *Frontiers in surgery*. – 2015. Vol. 2, № 43. – DOI: 10.3389/fsurg.2015.00043.

41. Dobson, G. P. Trauma of major surgery: A global problem that is not going away / G. P. Dobson // *International journal of surgery*. – 2020. № 81. – P. 47-54. – DOI: 10.1016/j.ijssu.2020.07.017.

42. Skórzewska, M. Systemic inflammatory response markers for prediction of response to neoadjuvant chemotherapy in patients with advanced gastric cancer / M. Skórzewska, A. Pikuła, K. Gęca [et al.] // *Cytokine*. – 2023. – Vol. 172. – Art. 156389.

43. Sung, H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L. Siegel [et al.] // *CA: A Cancer Journal for Clinicians*. – 2021. – Vol. 71, № 3. – P. 209–249. – DOI: 10.3322/caac.21660.

44. Allemani, C. Global surveillance of trends in cancer survival 2000–14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries / C. Allemani, T. Matsuda, V. Di Carlo [et al.] // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 391, № 10125. – P. 1023–1075. – DOI: 10.1016/S0140-6736(17)33326-3.

45. Hamashima, C. Update version of the Japanese Guidelines for Gastric Cancer Screening / C. Hamashima // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – Vol. 48, № 7. – P. 673–683. – DOI: 10.1093/jjco/hyy077.

46. Global Cancer Observatory: Cancer Today [homepage on the internet] / J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam [et al.]. – Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2020 [cited 2022 Jul 27]. – URL: <https://gco.iarc.fr/today>.

47. Степанова, О. В. Ксенон как компонент анестезиологического пособия для ранней активизации больных после реваскуляризации миокарда / О. В. Степанова, Е. В. Дзыбинская, И. А. Козлов // *Общая реаниматология*. – 2009. – № 4. – С. 38–46.

48. Pomares, J. Metabolic syndrome and perioperative complications during elective surgery using general anesthesia / J. Pomares, R. Palomino, C. Gomez // *Revista Colombiana de Anestesiología*. – 2012. – Vol. 40. – P. 106–112.
49. Овечкин, А. М. Хирургический стресс-ответ, его патофизиологическая значимость и способы модуляции / А. М. Овечкин // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. – 2008. – Т. 2, № 2. – С. 49–62.
50. Дворянчиков, Я. В. Обзор распространенности и особенностей онкологических заболеваний при сахарном диабете 2 типа / Я. В. Дворянчиков, С. М. Деунежева, И. А. Яцков // *Проблемы Эндокринологии*. – 2025. – Т. 71, № 2. – С. 75–81. – DOI: 10.14341/probl13452.
51. Eto, K. Prophylactic effect of neoadjuvant chemotherapy in gastric cancer patients with postoperative complications / K. Eto, N. Hiki, K. Kumagai [et al.] // *Gastric Cancer*. – 2018. – Vol. 21. – P. 703–709. – DOI: 10.1007/s10120-017-0781-y.
52. Vicente, D. Preoperative Therapy for Gastric Adenocarcinoma is Protective for Poor Oncologic Outcomes in Patients with Complications After Gastrectomy / D. Vicente, N. Ikoma, Y. J. Chiang [et al.] // *Annals of Surgical Oncology*. – 2018. – Vol. 25. – P. 2720–2730. – DOI: 10.1245/s10434-018-6638-8.
53. Fiorillo, C. Neo-Adjuvant Chemotherapy in Gastric Adenocarcinoma: Impact on Surgical and Oncological Outcomes in a Western Referral Center / C. Fiorillo, B. Biffoni, L. Di Cesare [et al.] // *Cancers*. – 2025. – Vol. 17, № 15. – Art. 2465. – DOI: 10.3390/cancers17152465.
54. Bracale, U. Impact of neoadjuvant therapy followed by laparoscopic radical gastrectomy with D2 lymph node dissection in Western population: A multi-institutional propensity score-matched study / U. Bracale, F. Corcione,

G. Pignata [et al.] // Journal of Surgical Oncology. – 2021. – Vol. 124, № 8. – P. 1338–1346. – DOI: 10.1002/jso.26657.

55. Hao, Q. L. Prognostic significance of preoperative C-reactive protein-triglyceride-glucose index in long-term outcomes after radical gastrectomy for gastric cancer / Q. L. Hao, Z. Y. Yao, Y. M. Shen [et al.] // World Journal of Gastrointestinal Oncology. – 2025. – Vol. 17, № 12. – Art. 113976. – DOI: 10.4251/wjgo.v17.i12.113976.

56. Juez, L. D. Impact of Sarcopenic Obesity on Long-Term Cancer Outcomes and Postoperative Complications After Gastrectomy for Gastric Cancer / L. D. Juez, P. Priego, M. Bajawi [et al.] // Journal of Gastrointestinal Surgery. – 2023. – Vol. 27, № 1. – P. 35–46. – DOI: 10.1007/s11605-022-05492-w.

57. Rosa, F. The impact of preoperative ASA-physical status on postoperative complications and long-term survival outcomes in gastric cancer patients / F. Rosa, A. P. Tortorelli, G. Quero [et al.] // European Review for Medical and Pharmacological Sciences. – 2019. – Vol. 23, № 17. – P. 7383–7390. – DOI: 10.26355/eurrev_201909_18846.

58. Brown, L. R. The impact of age on long-term survival following gastrectomy for gastric cancer / L. R. Brown, S. K. Kamarajah, A. Madhavan [et al.] // Annals of The Royal College of Surgeons of England. – 2023. – Vol. 105, № 3. – P. 269–277. – DOI: 10.1308/rcsann.2021.0355.

59. Yuan, P. Impact of postoperative major complications on long-term survival after radical resection of gastric cancer / P. Yuan, Z. Wu, Z. Li [et al.] // BMC Cancer. – 2019. – Vol. 19, № 1. – Art. 833. – DOI: 10.1186/s12885-019-6024-3.

60. Yu, F. Prognostic significance of postoperative complication after curative resection for patients with gastric cancer / F. Yu, C. Huang, G. Cheng [et al.] // Journal of Cancer Research and Therapeutics. – 2020. – Vol. 16, № 7. – P. 1611–1616. – DOI: 10.4103/jcrt.JCRT_856_19.

61. Ren, L. F. Prognostic Value of Postoperative Complication for Gastric Cancer / L. F. Ren, Y. H. Xu, J. G. Long // Journal of Laparoendoscopic &

Advanced Surgical Techniques. – 2024. – Vol. 34, № 4. – P. 339–353. – DOI: 10.1089/lap.2023.0456.

62. Kudou, K. Risk Factors and Prognostic Significance of Severe Postoperative Complications After Curative Resection for Remnant Gastric Cancer: A Multicenter Retrospective Study / K. Kudou, M. Ota, K. Ogaki [et al.] // Journal of Surgical Oncology. – 2025. – Vol. 132, № 6. – P. 1155–1162. – DOI: 10.1002/jso.70094.

63. Яскевич, В. В. Сравнительный анализ применения визуальных аналоговых шкал для оценки острой боли у женщин после радикальной мастэктомии / В. В. Яскевич, А. В. Марочков // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 153–162.

64. Авдеев, С. В. Анестезиологическое обеспечение при операциях резекции печени : дис. ... д-ра мед. наук : 14.00.37 / Авдеев С. В. – М., 2003. – 205 с.

65. Адкина, Е. А. Сочетанная анестезия на основе ксенона и эпидуральной блокады при оперативном устранении деформаций суставов нижних конечностей у детей с церебральным параличом / Е. А. Адкина, В. Л. Айзенберг, Е. С. Яковлева [и др.] // Общая реаниматология. – 2020. – Т. 16, № 1. – С. 45–58. – DOI: 10.15360/1813-9779-2020-1-45-58.

66. Stuttmann, R. Recovery index, attentiveness and state of memory after xenon or isoflurane anaesthesia: a randomized controlled trial / R. Stuttmann, J. Jakubetz, K. Schultz [et al.] // BMC Anesthesiology. – 2010. – Vol. 10. – Art. 5. – DOI: 10.1186/1471-2253-10-5.

67. Tanaka, T. Insulin secretion and glucose utilization are impaired under general anesthesia with sevoflurane as well as isoflurane in a concentration-independent manner / T. Tanaka, H. Nabatame, Y. Tanifuji // Journal of Anesthesia. – 2005. – Vol. 19, № 4. – P. 277–281. – DOI: 10.1007/s00540-005-0341-1.

68. Rylova, A. V. Successful experience with xenon anesthesia in a patient with dilated cardiomyopathy and intramedullary spinal cord tumor /

A. V. Rylova, A. V. Solenkova, A. Lubnin [et al.] // *Anesteziologiya i Reanimatologiya*. – 2009. – Vol. 6. – P. 54–58.

69. Nasiri-Valikboni, A. Protective effect of sevoflurane on myocardial ischemia-reperfusion injury: a systematic review and meta-analysis / A. Nasiri-Valikboni, M. Rashid, A. Azimi [et al.] // *International Journal of Surgery*. – 2024. – Vol. 110, № 11. – P. 7311–7330. – DOI: 10.1097/JS9.0000000000001975.

70. Ращупкин, А. Б. Низкопоточная ксеноновая анестезия у хирургических больных с гипертонической болезнью / А. Б. Ращупкин, Н. Е. Буров // *Анестезиология и реаниматология*. – 2011. – № 2. – С. 4–10.

71. Rylova, A. Protecting the brain with xenon anesthesia for neurosurgical procedures / A. Rylova, M. Maze // *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. – 2019. – Vol. 31, № 1. – P. 18–29. – DOI: 10.1097/ANA.0000000000000494.

72. Рылова, А. В. Внутричерепное и церебральное перфузионное давление у нейрохирургических пациентов во время анестезии ксеноном / А. В. Рылова, А. Г. Гаврилов, А. Ю. Лубнин // *Анестезиология и реаниматология*. – 2014. – № 4. – С. 19–25.

73. Yang, Y. S. Effects of xenon anesthesia on postoperative neurocognitive disorders: a systematic review and meta-analysis / Y. S. Yang, S. H. Wu, W. C. Chen [et al.] // *BMC Anesthesiology*. – 2023. – Vol. 23, № 1. – Art. 366. – DOI: 10.1186/s12871-023-02316-5.

74. Brücken, A. Current developments in xenon research. Importance for anesthesia and intensive care medicine / A. Brücken, M. Coburn, S. Rex // *Der Anaesthesist*. – 2010. – Vol. 59. – P. 883–895.

75. Schaefer, W. Myocardial blood flow during general anesthesia with xenon in humans: a positron emission tomography study / W. Schaefer, P. T. Meyer, R. Rossaint [et al.] // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 115, № 6. – P. 1373–1379. – DOI: 10.1097/ALN.0b013e3182137d9c.

76. Hou, B. Comparison of recovery parameters for xenon versus other inhalation anesthetics: systematic review and meta-analysis / B. Hou, F. Li, S. Ou, [et al.] // *Journal of Clinical Anesthesia*. – 2016. – Vol. 29. – P. 65–74.
77. Быков, М. В. Гемодинамические эффекты при анестезии ксеноном у детей / М. В. Быков, В. Г. Багаев, В. Г. Амчеславский // *Педиатрическая фармакология*. – 2014. – Т. 11, № 3. – С. 42–47.
78. Delhayе, O. Benefits and indications of xenon anaesthesia / O. Delhayе, E. Robin, J. E. Bazin [et al.] // *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation*. – 2010. – Vol. 29, № 9. – P. 635–641.
79. Одышев, В. М. Ксеноновая анестезия в хирургическом лечении больных раком молочной железы : дис. ... канд. мед. наук : 14.00.14 / Одышев Василий Михайлович. – Томск, 2009. – 122 с.
80. Wang, B. J. Impact of dexmedetomidine infusion during general anaesthesia on incidence of postoperative delirium in elderly patients after major non-cardiac surgery: study protocol of a randomised, double-blinded and placebo-controlled trial / B. J. Wang, C. J. Li, J. Hu [et al.] // *BMJ Open*. – 2018. – Vol. 8, № 4. – Art. e019549. – DOI: 10.1136/bmjopen-2017-019549.
81. Худойбердиева, Г. С. Оценка послеоперационной когнитивной дисфункции при применении дексметомидина у женщин после абдоминального родоразрешения / Г. С. Худойбердиева // *Проблемы биологии и медицины*. – 2022. – Т. 6, № 140. – С. 238–240. – DOI: 10.38096/2181-5674.2021.6.1.
82. Shih, P.Y. Intraoperative Dexmedetomidine Enhances Postoperative Microcirculation and Reduces Acute Kidney Injury in Cardiac Surgery: A Double-Blind Randomized Trial / P. Y. Shih, T. T. Wu, K. C. Chan [et al.] // *Drug Design, Development and Therapy*. – 2025. – Vol. 19. – P. 8451–8462. – DOI: 10.2147/DDDT.S541433.
83. Mesquita, C. M. The effect of dexmedetomidine on perioperative events of orthognathic surgery: a systematic review of randomized controlled trials / C. M. Mesquita, A. C. Diniz, S. P. Sakamoto [et al.] // *Medicina Oral, Patología*

Oral y Cirugía Bucal. – 2025. – Vol. 30, № 6. – P. e798–e813. – DOI: 10.4317/medoral.27260.

84. Liu, X. Dexmedetomidine vs propofol sedation reduces delirium in patients after cardiac surgery: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials / X. Liu, G. Xie, K. Zhang [et al.] // Journal of Critical Care. – 2017. – Vol. 38. – P. 190–196.

85. Ezz Al-Regal, A. R. Dexmedetomidine for Reducing Mortality in Patients With Septic Shock: A Randomized Controlled Trial (DecatSepsis) / A. R. Ezz Al-Regal, E. A. Ramzy, A. A. A. Atia [et al.] // Chest. – 2024. – Vol. 166, № 6. – P. 1394–1405. – DOI: 10.1016/j.chest.2024.06.3794.

86. Turan, A. Dexmedetomidine for reduction of atrial fibrillation and delirium after cardiac surgery (DECADE): a randomised placebo-controlled trial / A. Turan, A. Duncan, S. Leung [et al.] // The Lancet. – 2020. – Vol. 396, № 10245. – P. 177–185. – DOI: 10.1016/S0140-6736(20)30631-0.

87. Xu, S. Effects of intravenous lidocaine, dexmedetomidine, and their combination on IL-1, IL-6 and TNF- α in patients undergoing laparoscopic hysterectomy: a prospective, randomized controlled trial / S. Xu, S. Hu, X. Ju [et al.] // BMC Anesthesiology. – 2021. – Vol. 21, № 1. – Art. 3. – DOI: 10.1186/s12871-020-01219-z.

88. Seyni-Boureima, R. A review on the anesthetic management of obese patients undergoing surgery / R. Seyni-Boureima, Z. Zhang, M. M. Antoine [et al.] // BMC Anesthesiology. – 2022. – Vol. 22, № 1. – Art. 98. – DOI: 10.1186/s12871-022-01579-8.

89. Norris, P. Metabolic syndrome and surgical complications: a systematic review and meta-analysis of 13 million individuals / P. Norris, J. Gow, T. Arthur [et al.] // International Journal of Surgery. – 2024. – Vol. 110, № 1. – P. 541–553. – DOI: 10.1097/JS9.0000000000000834.

90. Горобец, Е. С. Мультиmodalная анестезия и анальгезия в хирургии поджелудочной железы и печени / Е. С. Горобец, А. Р. Шин,

А. А. Джабиева [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2008. – № 4. – С.11-20.

91. Абдуллаев, А. С. Монитор глубины наркоза на основе технологии биспектрального индекса (BIS) / А. С. Абдуллаев // Экономика и социум. – 2022. – № 3-2 (94). – С. 367-376.

92. Whiting, D. TEG and ROTEM: technology and clinical applications / D. Whiting, J.A. DiNardo // American Journal of Hematology. – 2014. – Vol. 89, № 2. – P. 228–232. – DOI: 10.1002/ajh.23599.

93. Drotarova, M. Basic Principles of Rotational Thromboelastometry (ROTEM®) and the Role of ROTEM-Guided Fibrinogen Replacement Therapy in the Management of Coagulopathies / M. Drotarova, J. Zolkova, K. M. Belakova [et al.] // Diagnostics. – 2023. – Vol. 13, № 20. – Art. 3219. – DOI: 10.3390/diagnostics13203219.

94. Галстян, Г. М. Применение ротационной тромбоэластометрии для диагностики дефицита факторов свертывания и контроля гемостатической терапии у больных наследственными коагулопатиями / Г. М. Галстян, О. А. Полеводова, Е. В. Яковлева [и др.] // Гематология и трансфузиология. – 2019. – Т. 64, № 3. – С. 297–316.

95. Цыганков, Б. Д. Возможности применения ксенона в комплексной терапии психопатологических расстройств у больных наркологического профиля / Б. Д. Цыганков, С. А. Шамов, П. З. Рыхлецкий // Российский медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 11–14.

96. David, H. N. Xenon is an inhibitor of tissue-plasminogen activator: adverse and beneficial effects in a rat model of thromboembolic stroke / H. N. David, B. Haelewyn, J. J. Risso [et al.] // Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism. – 2010. – Vol. 30, № 4. – P. 718–728.

97. Ida, S. Pancreatic compression during lymph node dissection in laparoscopic gastrectomy: possible cause of pancreatic leakage / S. Ida, N. Hiki, T. Ishizawa [et al.] // Journal of Gastric Cancer. – 2018. – Vol. 18, № 2. – P. 134–141. – DOI: 10.5230/jgc.2018.18.e15.

98. Itamoto, K. The impact of pancreas compression time during minimally invasive gastrectomy on the postoperative complications in gastric cancer / K. Itamoto, M. Hikage, K. Fujiya [et al.] // *Annals of Gastroenterological Surgery*. – 2021. – Vol. 5, № 6. – P. 785–793. – DOI: 10.1002/ags3.12488.

99. Латифова, Л. В. Можно ли предупредить острый панкреатит после радикальных операций с лимфаденэктомией по поводу рака желудка? (обзор литературы) / Л. В. Латифова, Н. Н. Крылов // *Вестник хирургической гастроэнтерологии*. – 2010. – № 4. – С. 61–67.