

На правах рукописи



Фальтин Владимир Владимирович

**СОВЕРШЕНСТВОВАНИЕ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2026

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

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

Официальные оппоненты:

Дроздов Евгений Сергеевич доктор медицинских наук, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургии с курсом мобилизационной подготовки и медицины катастроф, доцент

Хороненко Виктория Эдуардовна доктор медицинских наук, профессор, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена - филиал Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр радиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации, отдел анестезиологии и реанимации, руководитель

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

Защита состоится «___» _____ 2026 года в ___ часов на заседании диссертационного совета 24.1.215.06 на базе Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» по адресу г. Томск, пер. Кооперативный, 5.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Федерального государственного бюджетного научного учреждения Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», адрес сайта <http://tnimc.ru>

Автореферат разослан «___» _____ 2026 года.

Ученый секретарь диссертационного совета,
 доктор медицинских наук



А. А. Медведева

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак желудка – одно из самых широко распространенных в мире онкологических заболеваний, обладающих высокой летальностью. Заболеваемость раком желудка в РФ в 2024 г. составила 11,3 на 100 тыс. населения. В РФ заболеваемость раком желудка у мужчин (5-е ранговое место в общей структуре онкологической заболеваемости) значительно выше, чем у женщин (10-е ранговое место в общей структуре онкологической заболеваемости) (Каприн А. Д., 2025).

Основным и наиболее радикальным методом лечения рака желудка является хирургическое вмешательство. Высокая вероятность возникновения постоперационных осложнений, связана не только с особенностями пациентов, но также с объёмом, инвазивностью и значительной продолжительностью операционного пособия (Заболоцких И. Б., 2025).

Стрессовая реакция на операционную травму включает сложный механизм ответных реакций организма, генерализация которых, 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 выступают частой причиной смертности хирургических пациентов (Chelazzi C., 2015). 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 (Grigoryev E. V., 2018, Заболоцких И. Б., 2025).

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 операции (Потиевская В. И. 2021).

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 аналгезии 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 (Перов О. И. и др., 2011).

Применение ксенона в качестве анестетика в различных хирургических областях, включая онкологию, продемонстрировало существенные преимущества данного газа перед

иными ингаляционными и неингаляционными анестетиками (Федотушкина К. В., Коломиец Л. А. 2012). Ксенонная анестезия, реализуемая в основном через неконкурентное ингибирование NMDA-рецепторов, и в меньшей степени других рецепторов, реализуется в виде антиноцицептивного, анксиолитического, наркотического действия (Буров Н. Е., 2011).

Так же в последнее время возрос интерес анестезиологов РФ и зарубежных стран к альфа2-адреномиметику дексмететомидину (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 (Devroe S., 2020).

Следовательно, особую актуальность приобретает задача разработки и клинического внедрения многокомпонентной анестезиологической методики, обеспечивающей профилактику стрессовой реакции на хирургическое вмешательство и развития послеоперационных осложнений, основанной на комбинации ксенона и дексмететомидина в сочетании с эпидуральной анальгезией.

Цель исследования

Оценить эффективность комбинированной анестезии ксеноном и дексмететомидином 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 IIb-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 у больных раком желудка.

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 ДММ 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 III-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 с раком желудка с целью подтверждения 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 ДММ в сочетании с эпидуральной анальгезией; контрольную группу составили пациенты, которым проводилась анестезия севофлюраном в сочетании с эпидуральной анальгезией. 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 дексмететомидином 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 тромбоэластотрии) у радикально оперированных больных раком желудка различается в зависимости от типа анестезии.
3. Применение комбинированной анестезии ксеноном и дексмететомидином 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, тромбоэластотрии 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

Разработанный способ сочетанной анестезии, включающий использование ингаляционного анестетика ксенона и введение ДММ 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 периперационное 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.

Материалы и методы исследования

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

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 ДММ в сочетании с эпидуральной анальгезией; контрольную группу - 26 больных раком желудка, которым проводилась анестезия севофлураном в сочетании с эпидуральной анальгезией.

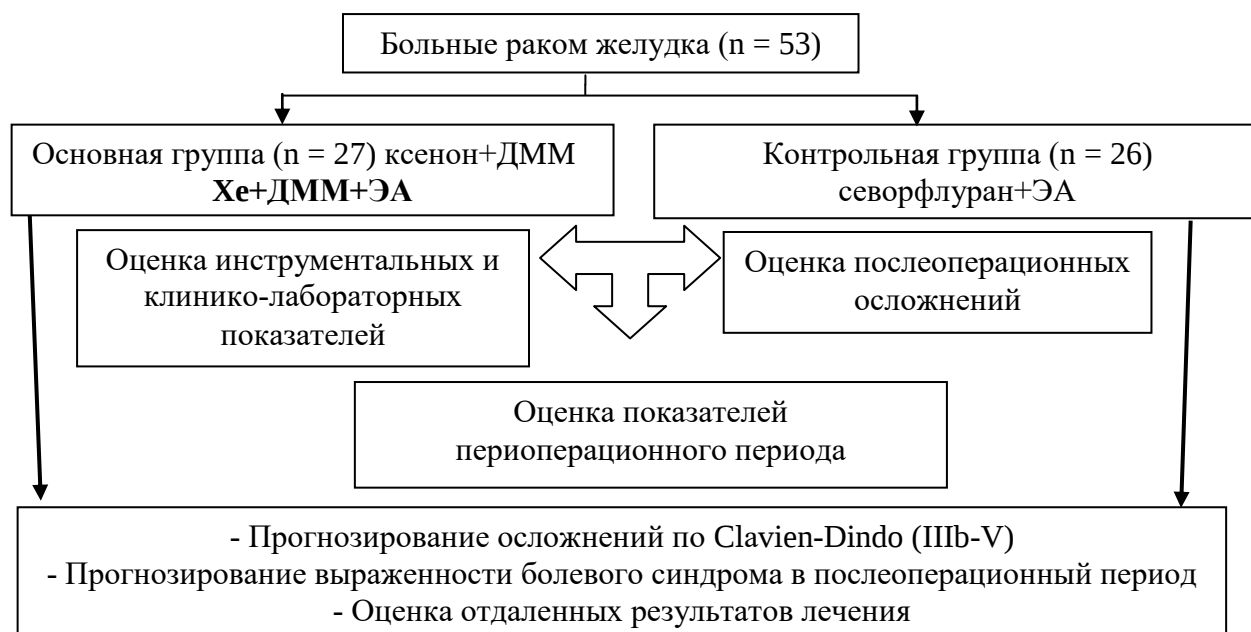


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Клинико-морфологическая характеристика сравниваемых групп представлена в таблице 1. При сравнительной оценке групп исследования статистически значимых различий по основным клинико-морфологическим показателям не было выявлено, 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 ($p > 0,05$).

Таблица 1 – Клинико-морфологическая характеристика больных раком желудка

Параметры	Количество больных, абс.ч. (%)		p
	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, M ± 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 %)	>0,05

Параметры	Количество больных, абс.ч. (%)		p
	I (основная группа, Хе+ДММ+ЭА) (n = 27)	II (контрольная группа, Se+ЭА) (n = 26)	
T4aN1M0	4 (14,8 %)	2 (7,7 %)	>0,05
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 %)	
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 %)	
Примечание - p рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни,			

Формирование групп осуществлялось с учетом классификации степени риска, используемой Американским обществом анестезиологов (ASA), представлено в таблице 2.

Таблица 2 - Распределение больных раком желудка 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			

Объем оперативного вмешательства и характеристика оперативного этапа лечения у больных раком желудка представлены в таблице 3.

Таблица 3 – 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	12 (44,4 %)	12 (46,2 %)	>0,05
в т.ч. комбинированные субтотальные дистальные резекция желудка	1 (3,7 %)	1 (3,8 %)	>0,05

Параметры	Количество больных, абс.ч. (%)		Р
	I (основная группа, Xe+ДММ+ЭА) (n = 27)	II (контрольная группа, Se+ЭА) (n = 26)	
Гастрэктомия	15 (55,6 %)	14 (53,8 %)	>0,05
в т.ч. комбинированные гастрэктомия	7 (25,9 %)	5 (19,2 %)	>0,05
Продолжительность операции, мин, $M \pm m$	156 $\pm$ 11,6	156 $\pm$ 11,7	>0,05
Продолжительность анестезии, мин, $M \pm m$	185 $\pm$ 13,9	188 $\pm$ 14,5	>0,05
Примечание - р рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни.			

Все оперативные вмешательства проводились одним коллективом хирургов, тогда как анестезиологическое сопровождение во всех случаях обеспечивал один врач-анестезиолог. Все анестезиологические пособия выполнены на наркозно-дыхательном аппарате АХеОМА (Финляндия). Пациенты не получали перед операцией антикоагулянтной терапии, в послеоперационном периоде проводилась тромбопрофилактика в виде эластической компрессии нижних конечностей и назначением низкомолекулярных гепаринов – Эноксапарин в дозе 0,4 мг 2 раза в сутки.

Методика анестезиологического пособия в основной группе

После поступления в операционную и установки венозного доступа начинается в/в введение дексмететомидина в дозе 0,6-0,8 мкг/кг/ч. Затем осуществляется пункция и катетеризация эпидурального пространства лежа на боку на уровне Т7-Т9, 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 0,6 мг/кг, проводят интубацию, денитрогенизацию путем ИВЛ с управлением по объему в режиме нормовентиляции с поддержанием EtCO₂ на уровне 35 $\pm$ 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 подают Xe, однократно заполняя дыхательный мешок, начинают вентиляцию чистым Xe потоком 150-300 мл в мин под контролем FiO₂ до снижения концентрации кислорода в дыхательном контуре, равной 40 %, и концентрации Xe 60 %. При достижении устойчивого равновесия в соотношении Xe:O₂ 60:40 поток Xe снижают до 0-100 мл/мин, а в контур начинают подачу кислорода в дозе 4 мл/кг. 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 из расчета использованного рокурония бромида, 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 ДММ прекращали за 20 минут до окончания операции.

Методика анестезиологического пособия в контрольной группе

После поступления в операционную проводили установку венозного доступа. Затем осуществляется пункция и катетеризация эпидурального пространства лежа на боку на уровне Т7-Т9, начинают инфузию анальгетической смеси 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 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 низкопоточную анестезию севофлураном в необходимой концентрации по показателям минимальной альвеолярной концентрации. В раннем послеоперационном периоде продолжают введение анальгетической смеси в эпидуральное пространство со скоростью 5 мл/ч под контролем гемодинамики.

Методы исследования

Интраоперационно анализу подвергались следующие гемодинамические показатели, оцениваемые с помощью кардиомониторинговой системы «Nihon Kohden» (Япония) с алгоритмом esCCO: среднее артериальное давление (сАД), частота сердечных сокращений (ЧСС), расчётный непрерывный сердечный выброс (pHCB), расчётный сердечный индекс (pИНСВ), расчётный ударный объём сердца (pУО), расчётный ударный индекс (pИУО), а также уровень насыщения гемоглобина артериальной крови кислородом (сатурация, SpO_2). Глубина наркоза определялась посредством BIS-мониторинга. 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). 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).

Регистрация исследуемых параметров проводилась в следующих временных точках: 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).

Определение уровня гормонов, цитокинов, острофазного белка и уровня глюкозы в сыворотке крови. Концентрации цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10, фактор некроза опухоли альфа), С-реактивного белка (СРБ), кортизола, инсулина и АКТГ определялись с помощью иммуноферментных тест-систем (Вектор-Бест (Новосибирск), DRG (Германия), Biomerica, Германия). Показатели глюкозы в крови оценивались при помощи глюкометра Accu-Chek.

Исследование системы гемостаза. Анализ влияния анестезиологического пособия на гемостаз опирался на измерение следующих лабораторных параметров, протромбиновое время, активированное частичное тромбопластиновое время, тромбиновое время, содержание растворимых фибрин-мономерных комплексов и концентрацию фибриногена.

Регистрировались параметры ротационной тромбоэластометрии на приборе ROTEM (Германия), включая следующие показатели: CT (clotting time), CFT (clot formation time), α -угол – параметр, описывающий кинетику (скоростные характеристики) образования сгустка;

- A(10), MCF (maximum clot firmness), MCE (maximum clot elasticity). Указанная методика даёт возможность наглядно представить процессы образования и разрушения сгустка и, с помощью специальных активаторов, дифференцированно оценивать внешний (EXTEM) и внутренний пути активации коагуляции (INTEM).

Измерение уровня гормонов, цитокинов, СРБ и свертывающей системы проводилось в установленные временные точки в операционной, а также определена 4 точка – в раннем послеоперационном периоде (первые сутки).

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 $p < 0,05$. Данные в таблицах и на рисунках представлены как медианы с межквартильным интервалом. Для проверки достоверности различий между показателями применялись непараметрические статистические критерии: U-критерий Манна–Уитни, 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. 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-Мейера.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка показателей периферической гемодинамики и уровня SpO_2

Проводился мониторинг и регистрация показателей центральной и периферической гемодинамики, динамика показателей представлена в таблицах 4 и 5.

Таблица 4 – Сравнительная оценка показателей гемодинамики на этапах оперативного лечения у больных раком желудка с анестезией ксеноном в комбинации с ДММ

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
Маркеры	Экспрессия маркеров в контрольных точках			p
	1	2	3	
pУО, мл	69,0 [65,0; 82,0]	73,3 [57,0; 78,0]	69,5 [62,0; 85,0]	0,0610
pИУО, мл/удар/м ²	37,0 [34,5; 45,0]	38,0 [29,0; 45,0]	42,0 [32,5; 47]	0,0750
pНСВ, л/мин	6,30 [5,04; 6,93]	6,13 [4,98; 6,95]	5,89 [4,89; 6,76]	0,1662
pИНСВ, 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
Примечания: 1 p - значимость различий по ранговому критерию Фридмана; 2 полужирным выделены значимые различия.				

В основной группе пациентов, получавших комбинированный наркоз с применением ксенона и ДММ, была зафиксирована устойчивая гемодинамическая картина как на старте оперативного пособия, так и в ходе наиболее агрессивного этапа – в процессе мобилизации желудка и лимфодиссекции.

Таблица 5 – Сравнительная оценка показателей гемодинамики на этапах оперативного лечения у больных раком желудка с анестезией севофлураном

Маркеры	Экспрессия маркеров в контрольных точках			Р
	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
SpO ₂ , %	97,0 [96,0; 97,0]	99,0 [98,0; 99,0]	97,0 [96,0; 97,0]	0,0000
Примечания: 1 р - значимость различий по ранговому критерию Фридмана; 2 полужирным выделены значимые различия.				

В противоположность этому в контрольной группе наблюдались статистически значимые гемодинамические изменения в начальной фазе операции, выразившиеся в умеренной артериальной гипотонии и падении расчётных индексов центральной гемодинамики. Указанные изменения свидетельствуют об угнетении деятельности сердечно-сосудистой системы при анестезии севофлураном в сочетании в эпидуральной анальгезией. К завершению оперативного пособия в контрольной группе сохраняется тенденция к гипотензии, что, вероятно, обусловлено нежелательными эффектами опиоидных анальгетиков.

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

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 2.

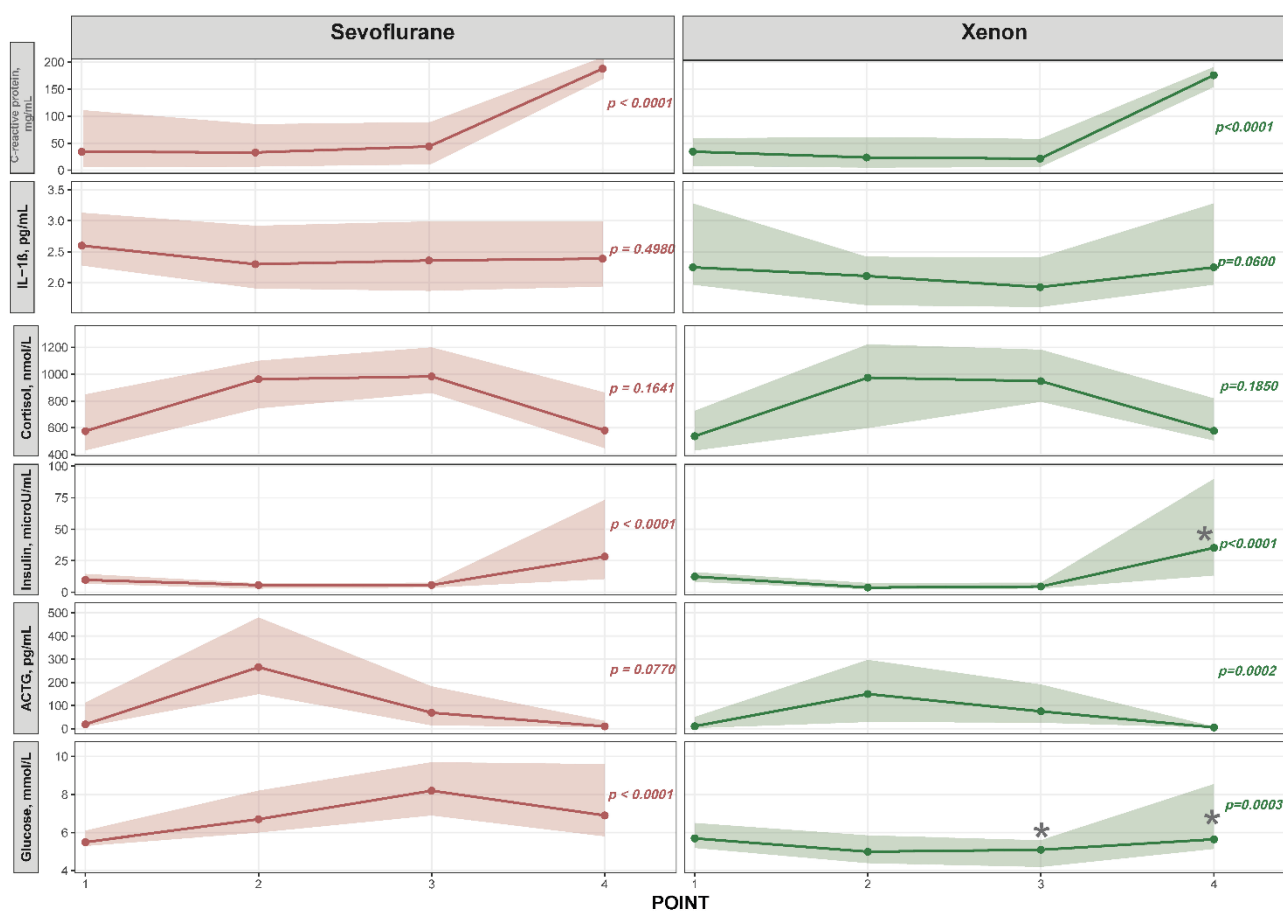


Рисунок 2 - Динамика СРБ, ИЛ-1β, кортизола, инсулина, АКТГ и глюкозы в четырех точках исследования у пациентов контрольной группы (левые панели) и основной группы (правые панели). Значения p (критерий Фридмана) указывают на статистическую значимость внутригрупповых временных изменений

Примечание – * – различия между группами (критерий Манна-Уитни).

Различия заключаются, в основном, в уровне прироста или падения маркера на этапах оперативного лечения. 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 инсулина можно объяснить гипергликемические явления, зафиксированные в группе с анестезией севофлурана во второй, третьей и четвёртой измерительных точках, тогда как у пациентов, которым вводили ксенон, медианные значения глюкозы на всех этапах наблюдения оставались в пределах нормального диапазона.

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.

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: уровень глюкозы сыворотки крови, показатели гемодинамики, причем по ряду параметров наблюдалась принципиально различная динамика (уровень глюкозы, САД, рУО, рИУО, рИНСВ), а для рНСВ отмечено плавное снижение показателя к первым суткам после операции в обеих группах различной выраженности (рисунок 3).

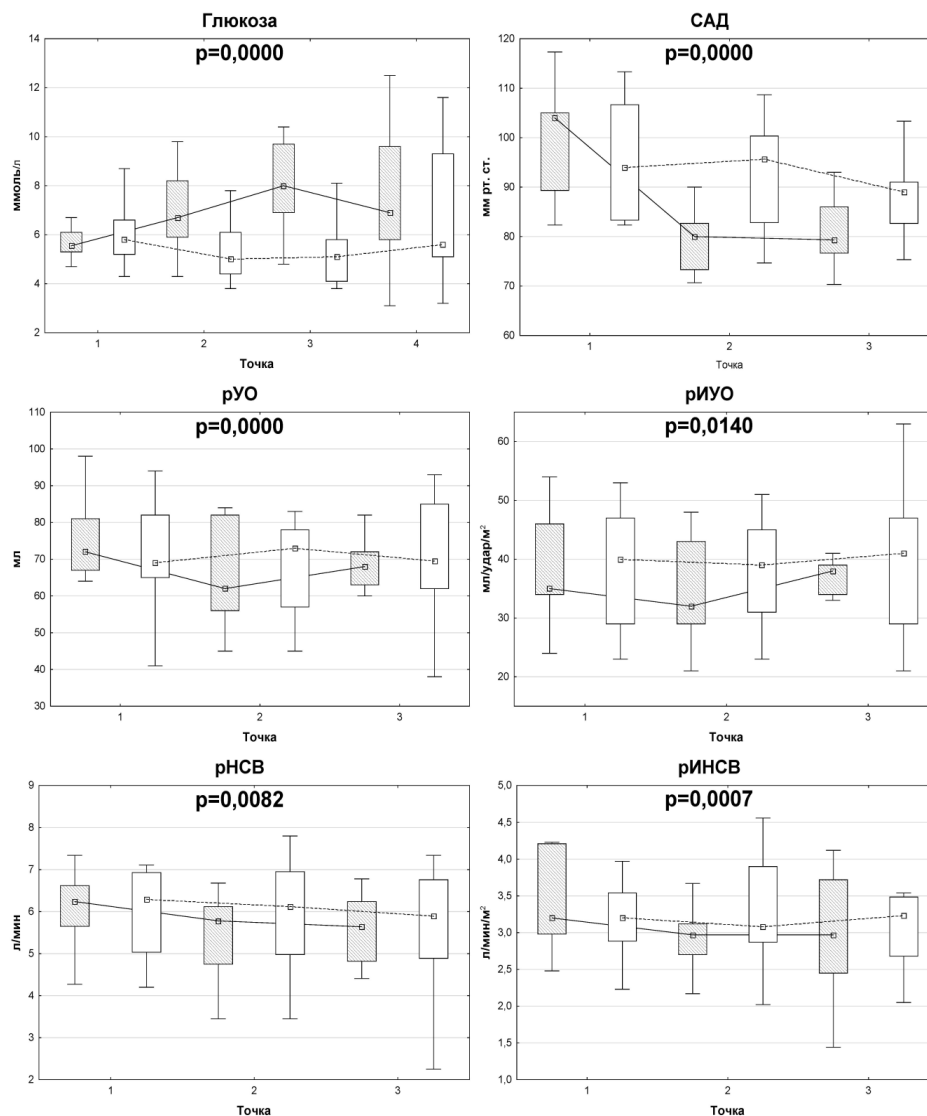


Рисунок 3 – Динамика изменения концентрации глюкозы и параметров гемодинамики у больных раком желудка в зависимости от варианта анестезии

Примечание: светлые боксы - ксенон+ДММ+ЭА, заштрихованные боксы – севофлуран+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 показателей СТ и CFT ($p < 0,05$ по критерию Фридмана) к 4-й контрольной точке. Напротив, контрольной в группе 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 4).

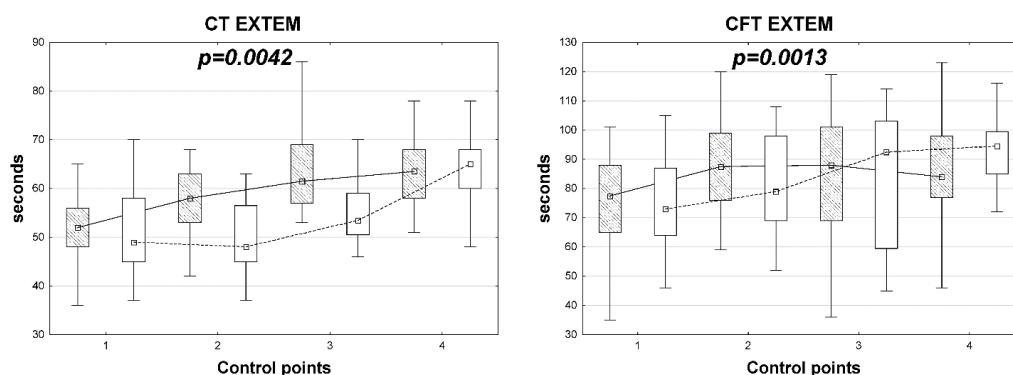


Рисунок 4 – Динамика изменения показателей ротационной тромбоэластометрии EXTEM у больных раком желудка в зависимости от варианта анестезии

Примечание: светлые боксы - ксенон+ДММ+ЭА, заштрихованные боксы - севофлуран+ЭА, по оси X представлены контрольные точки, по оси Y – уровни маркеров.

По данным дискриминантного анализа динамика показателей тромбоэластометрии INTEM статистически значимо различалась между больными раком желудка с различными вариантами комбинированной анестезии: СТ, CFT и альфа угол, причем наблюдалась принципиально различная динамика (рисунок 5).

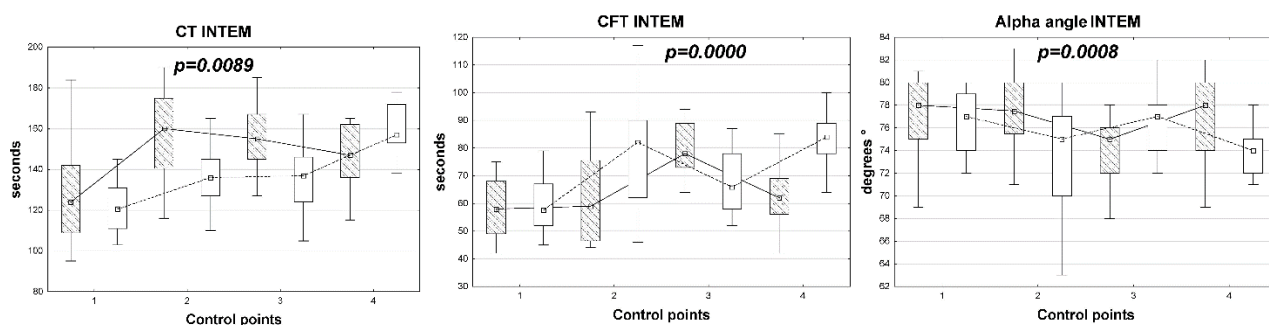


Рисунок 5 – Динамика изменения показателей ротационной тромбоэластометрии INTEM у больных раком желудка в зависимости от варианта анестезии

Примечание: светлые боксы - ксенон+ДММ+ЭА, заштрихованные боксы - севофлуран+ЭА, по оси X представлены контрольные точки, по оси Y – уровни маркеров.

Особенности течения периоперационного периода, частота и характер послеоперационных осложнений

Результаты BIS-мониторинга продемонстрировали адекватную глубину анестезии в ходе оперативного вмешательства в обеих исследуемых группах (таблица 6). 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 6 – Особенности периоперационного периода у больных раком желудка

Параметры	Количество больных, абс.ч. (%)		p
	I (основная группа, Хе+ДММ) (n = 27)	II (контрольная группа, Se) (n = 26)	
Время восстановления сознания, мин, $M \pm m$	$6,12 \pm 1,01$	$8,56 \pm 1,17$	0,000
Время экстубации, мин, $M \pm m$	$9,89 \pm 1,01$	$11,1 \pm 2,31$	0,000
BIS во время операции	$43,3 \pm 1,86$	$41,0 \pm 1,07$	0,444
BIS после экстубации	$91,6 \pm 2,57$	$85,7 \pm 14,5$	0,000
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
Примечания: 1 p – рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни Примечание; 2 полужирным выделены значимые различия.			

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 6).

Частота и характер послеоперационных осложнений

Частота и характер послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo представлен в таблице 7.

Таблица 7 – Частота и характер послеоперационных осложнений по шкале Clavien-Dindo

Показатель	Количество больных, абс.ч. (%)		p
	Хе+ДММ+ЭА (n = 27)	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
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

Показатель	Количество больных, абс.ч. (%)		p
	Хе+ДММ+ЭА (n = 27)	Se+ЭА (n = 26)	
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
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
Примечания: 1 p – рассчитан с использованием критерия Манна-Уитни Примечание; 2 полужирным выделены значимые различия.			

Оценка ранних послеоперационных осложнений показала, что в основной группе осложнения были зарегистрированы у 17 (62,9 %) пациентов, всего было выявлено 18 осложнений, а множественные осложнения наблюдалась 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. При межгрупповом сравнении выявлены достоверные различия по общему количеству осложнений ($p = 0,002$), а также по частоте встречаемости осложнений между группами с разными вариантами анестезии ($p = 0,003$). Кроме того, значимые различия при оценке по числу послеоперационных осложнений I степени по классификации Clavien-Dindo ($p = 0,042$) и II степени ($p = 0,019$), а также по частоте послеоперационной тошноты и рвоты ($p = 0,042$).

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 IIIb-V класса. 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. В качестве предикторов в анализ были включены клинико-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.

Построение регрессионных моделей:

При прогнозировании вероятности развития в послеоперационном периоде осложнений Clavien-Dindo IIIb-V уравнение регрессии имело вид $F = -24,112 + 1,793 \cdot [\text{тип анестезии}] - 0,1 \cdot [\text{сАД}] + 0,144 \cdot [\text{СТ ex}] + 0,291 \cdot [\text{угол альфа in}]$, где: -24,112 – константа, [тип анестезии] – тип анестезии: 1 – ксенон+ДММ, 2 – севофлан; [сАД] – среднее артериальное давление, мм рт. ст.; [СТ EXTEM] – показатель тромбоэластограммы EXTEM, с; [Угол альфа INTEM] – показатель тромбоэластограммы INTEM, градусы.

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. Оценка чувствительности и специфичности данной модели составила 70 % и 96 %, соответственно.

При прогнозировании вероятности развития выраженного послеоперационного болевого синдрома (ВАШ 8-10 балла) регрессионная модель имела вид $F = 33,422 + 4,961 \cdot [\text{тип анестезии}] - 4,373 \cdot [\text{глюкоза}] + 0,145 \cdot [\text{CFT ex}] + 0,129 \cdot [\text{MCF ex}] - 0,136 \cdot [\text{A(10) in}] - 0,43 \cdot [\text{Угол альфа in}]$, где 33,422 – константа, [тип анестезии] – тип анестезии: 1 – ксенон+ДММ, 2 – севофлан; [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. Оценка чувствительности и специфичности данной модели составила 87 % и 100 %, соответственно.

При значении $P \geq 0,5$ предполагают высокую вероятность развития события, при значении $P < 0,5$ – высокую вероятность неосложненного течения послеоперационного периода.

Таким образом, 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.

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.

В анализ были включены все случаи летальных исходов, независимо от непосредственной причины смерти, 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.

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 6А). При этом статистически значимых различий между группами не получено (log-rank-test=-1,1767, $p = 0,239$).

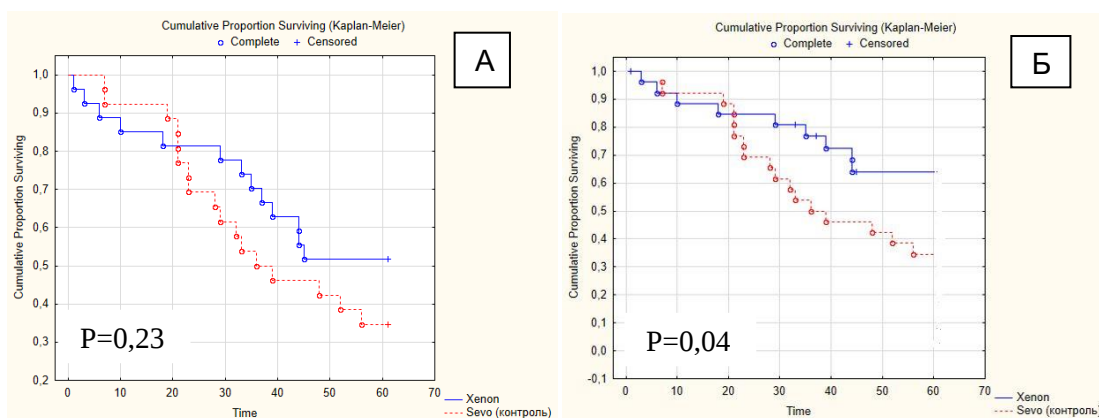


Рисунок 6 – Показатели общей выживаемости больных раком желудка в сравниваемых группах по методу Каплана-Майера вне зависимости от наличия послеоперационных осложнений (А), а также имеющих как минимум одно осложнение в раннем послеоперационном периоде (Б)

Примечание: синие кривые - ксенон+ДММ+ЭА, красные кривые – севофлуран+ЭА

Однако при оценке влияния наличия и выраженности послеоперационных осложнений на показатели общей 5-летней выживаемости в сравниваемых группах оказалось, что неблагоприятное течение послеоперационного периода ассоциировано со снижением общей выживаемости. Показатели общей 5-летней выживаемости в основной и контрольной группах при наличии у пациента как минимум одного случая послеоперационных осложнений составили 63,9 % и 34,6 % соответственно (log-rank-test=1,9954, $p = 0,046$) (рисунок 6Б).

Применение ксеноновой анестезии в сочетании с ДММ 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 (рисунок 7).

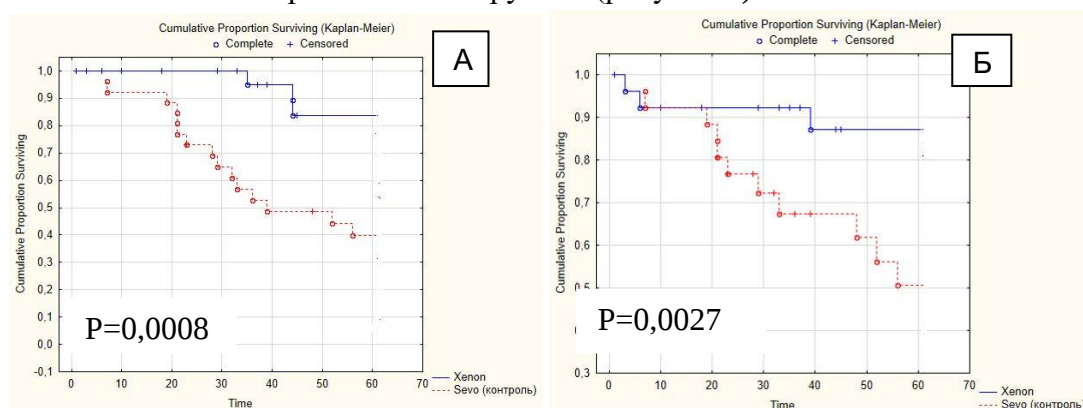


Рисунок 7 – Показатели общей выживаемости больных раком желудка в сравниваемых группах по методу Каплана-Майера, при наличии послеоперационных осложнений Clavien-Dindo I (А) и Clavien-Dindo IIb+ (Б)

Примечание: синие кривые - ксенон+ДММ+ЭА, красные кривые – севофлуран+ЭА

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В представленной диссертационной работе согласно поставленной цели, разработан и клинически апробирован новый метод анестезиологического обеспечения радикальных операций у больных раком желудка, основанный на комбинации ксенона и дексметомидина в сочетании с эпидуральной анальгезией («Способ анестезиологического обеспечения радикальных операций у онкологических больных» Патент на изобретение РФ № 2627289 Приоритет изобретения от 04.08.2017).

Соответственно поставленным задачам проведена разработка и внедрение в клиническую практику способа многокомпонентной анестезии. На основании лабораторных и инструментальных данных доказано влияние новой методики многокомпонентной анестезии на снижение выраженности послеоперационного болевого синдрома. 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. Проведен сравнительный анализ частоты и характера послеоперационных осложнений и отдалённых результатов лечения. Созданы 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.

Резюмируя вышесказанное, можно отметить, что предложенный способ анестезиологического обеспечения радикальных операций у больных раком желудка характеризует себя как клинически применимая и востребованная методика при хирургическом лечении больных раком желудка.

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

АКТГ	– адренокортикотропный гормон
ДММ	– дексмететомидин
ИВЛ	– искусственная вентиляция легких
ИЛ	– интерлейкин
КЭР	– кардиоэзофагеальный рак
рУО	– расчетный ударный объем сердца
рИУО	– расчетный ударный индекс сердца
рНСВ	– расчетный сердечный выброс
рИНС	– расчетный сердечный индекс
сАД	– среднее артериальное давление
СРБ	– С-реактивный белок
ASA	– американская ассоциация анестезиологов
BIS	– индекс для оценки степени сознания пациента
СТ	– время сгущения
CFT	– время образования сгустка
NMDA	– тип рецепторов (N-methyl-D-aspartat), активируемых ксеноном
SpO ₂	– уровень насыщения артериальной крови кислородом

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Авдеев, С. В. Стресс-ответ при радикальных операциях по поводу рака желудка [текст] / С. В. Авдеев, С. Г. Афанасьев, **В. В. Фальтин**, К. В. Шалыгина, Л. В. Гердт // Сибирский онкологический журнал. – 2017. – Т. 16, № 6. – С. 25-30.
2. Фальтин, В. В. Стресс-ответ при комбинированной анестезии ксеноном и дексмететомидином при радикальных операциях по поводу рака желудка [текст] / **В. В. Фальтин**, С. В. Авдеев, С. Г. Афанасьев, К. В. Шалыгина, И. П. Путеев // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2018. – № 2. – С. 40–45.
3. Афанасьев, С. Г. Периоперационные изменения в системе гемостаза при комбинированной анестезии ксеноном и дексмететомидином при радикальных операциях по поводу рака желудка [текст] / С. Г. Афанасьев, **В. В. Фальтин**, С. В. Авдеев и др. // Якутский медицинский журнал. – 2020. – № 3. – С. 48-52.
4. Yunusova, N. A Comprehensive Study of Xenon Anesthesia in Patients with Locally Advanced Gastric Cancer: A Single-Center Study [текст] / N. Yunusova, **V. Faltin**, D. Svarovsky, et al. // MDPI Medical Sciences. – 2026. – № 14. – С. 146.
5. Фальтин, В. В. Влияние анестезии ксеноном на функцию гемостаза в периоперационном периоде при комбинированном лечении рака желудка [текст] / **В. В. Фальтин** // Сибирский онкологический журнал. – 2014. – Приложение № 1. – С. 121-122.
6. Фальтин, В. В. Комбинация ксенона и дексмететомидина: цитокиновый профиль при радикальных операциях по поводу рака желудка [текст] / **В. В. Фальтин**, С. В. Авдеев, С. Г. Афанасьев // VI Балтийский форум: Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Сборник статей и тезисов. – 2016. – № 1. – С. 54.
7. Фальтин, В. В. Комбинированная анестезия: ксенон и дексмететомидин у онкологических пациентов с высоким риском когнитивных расстройств [текст] / **В. В. Фальтин**, С. В. Авдеев, С. Г. Афанасьев // VI Балтийский форум: Актуальные

проблемы анестезиологии и реаниматологии. Сборник статей и тезисов. – 2016. – № 1. – С. 54.

8. Фальтин, В. В. Комбинированная анестезия ксеноном и дексмететомидином при радикальных операциях по поводу рака желудка [текст] / **В. В. Фальтин**, С. В. Авдеев, К. В. Шалыгина, И. П. Путеев // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической онкологии. Сборник материалов XII Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева. Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук; Томский государственный университет. – 2017. – №1. – С. 136-137.

9. Фальтин, В. В. Анестезиологическое обеспечение радикальных операций по поводу рака желудка с применением ксенона и дексмететомидина [текст] / **В. В. Фальтин**, С. В. Авдеев, С. Г. Афанасьев, К. В. Шалыгина, И. П. Путеев // Тезисы национального хирургического конгресса совместно с XX юбилейным съездом РОЭХ. Альманах Института хирургии им. А.В. Вишневского. – 2017. – №1. – С. 1284.

10. Фальтин, В. В. Состояние гемостаза при использовании комбинированной анестезии ксеноном и дексмететомидином [текст] / **В. В. Фальтин**, С. В. Авдеев, С. Г. Афанасьев, К. В. Шалыгина, И. П. Путеев // Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины. Сборник материалов конгресса молодых ученых. Под редакцией Е.Л. Чойнзона. – 2018. – С. 342-343.

11. Авдеев, С. В. Выраженность системного воспалительного ответа при радикальных операциях по поводу рака желудка под комбинированной ксеноновой анестезией [текст] / С. В. Авдеев, **В. В. Фальтин**, С. Г. Афанасьев // Актуальные вопросы совершенствования анестезиолого-реанимационной помощи в российской федерации. Сборник тезисов. – 2018. – С. 8-9.

Патент РФ

1. Патент на изобретение РФ № 2627289 Способ анестезиологического обеспечения радикальных операций у онкологических больных / С. В. Авдеев, С. Г. Афанасьев, **В. В. Фальтин**, В. М. Одышев, М. Н. Стахеева, Л. В. Гердт // Заявитель и патентообладатель: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский научно-исследовательский институт онкологии», № 2627289; заявл. от 03.02.2016 г.; опубл. от 04.08.2017 г.