

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«НОВОСИБИРСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Чернявский Виктор Борисович

**ОПТИМИЗАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ
В БАРИАТРИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Кохно Владимир Николаевич

Новосибирск, 2018

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОПРОСАХ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	13
1.1 Анатомо-физиологические особенности пациентов с морбидным ожирением с позиции врача анестезиолога-реаниматолога.	13
1.2 Характеристика препаратов для интраоперационного и послеоперационного обезболивания пациентов с морбидным ожирением.	18
1.3 Почечная дисфункция у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций.	23
1.4 Особенности использования дексмететомидина и нефопама гидрохлорида в современной анестезиологической практике.	30
ГЛАВА 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И ИСПОЛЬЗУЕМЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	37
2.1 Клиническая характеристика больных.	37
2.2 Особенности применяемых вариантов анестезиологического обеспечения.	42
2.3 Методика оценки показателей гемодинамики.	46
2.4 Методика оценки параметров внешнего дыхания.	46
2.5 Лабораторные методы оценки реакций организма в периоперационном периоде.	46
2.6 Методика оценки послеоперационного болевого синдрома на фоне применяемых методов анальгезии.	48
2.7 Методика оценки уровня седации у пациентов с морбидным ожирением в основной группе.	49
2.8 Статистические методы исследования.	50
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, ПАРАМЕТРОВ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ, СТРЕСС-ОТВЕТА И	

ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ.	51
3.1 Результаты исследования показателей системной гемодинамики у пациентов, включенных в исследование.	51
3.2 Результаты оценки интенсивности болевого синдрома у пациентов в выделенных группах на этапах послеоперационного периода.	55
3.3 Результаты оценки параметров внешнего дыхания у пациентов в выделенных группах на этапах послеоперационного периода.	56
3.4 Результаты исследований динамики уровня глюкозы и С-РБ на этапах периоперационного периода в выделенных группах.	57
3.5 Результаты исследования изменений содержания креатинина после бариатрических операций на этапах периоперационного периода в сравниваемых группах.	58
3.6 Результаты исследования изменений концентраций мочевого NGAL на этапах исследования после проведенных бариатрических операций у пациентов с морбидным ожирением.	59
3.7 Результаты исследования изменений концентрации креатининфосфокиназа в выделенных группах на этапах исследования.	61
3.8 Результаты исследования изменений концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) на этапах исследования после бариатрических операций.	63
3.9 Исследование корреляционных связей между ИМТ и КФК, ИМТ и NGAL, ИМТ и ИЛ-1, ИМТ и ИЛ-6, NGAL и КФК, NGAL и ИЛ-1, NGAL и ИЛ-6, КФК и ИЛ-1, КФК и ИЛ-6 у пациентов с морбидным ожирением на этапах периоперационного периода.	67
ГЛАВА 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	70
ВЫВОДЫ.	84

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	86
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	87
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	88
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Ожирение становится все более актуальным патологическим состоянием во всем мире. По оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) предполагается, что к 2025 году на планете свыше 700 миллионов человек будут иметь ожирение той или иной степени [185].

Влиянию ожирения и ассоциируемых с ним метаболических нарушений на организм человека (сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь, нарушения мозгового кровотока и репродуктивной функции и пр.) уделено много внимания в современной литературе [133; 162]. Поэтому в последние годы появился интерес к коррекции массы тела хирургическими методами.

В сравнении с больными, у которых нормальная масса тела, пациенты с ожирением представляют группу с высоким риском периоперационных осложнений.

В этой связи, заслуживающей внимания остается проблема послеоперационного обезболивания пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций [13; 20; 80; 186]. Судя по литературным данным, на сегодняшний день используются: контролируемая пациентом аналгезия; нейроаксиальная блокада; трансдермальные терапевтические системы; мультимодальная аналгезия (опиаты, нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол). Использование наркотических анальгетиков для купирования послеоперационного болевого синдрома у пациентов с ожирением имеет побочные эффекты. Применение опиатов ухудшает функцию внешнего дыхания и течение синдрома обструктивного апноэ во сне (СОАС) [155], препятствует ранней активизации пациентов, провоцирует тошноту и рвоту в послеоперационном периоде, а значит, повышается риск развития несостоятельности линий резекций и анастомозов, способствует позднему назначению энтерального питания и увеличению сроков госпитализации, что, в

свою очередь, нарушает основные принципы ускоренной реабилитации пациентов.

Вместе с тем, в исследованиях, как зарубежных, так и отечественных ученых, посвященных вопросу послеоперационного обезболивания пациентов с сопутствующим ожирением, не нашли должного отражения адренергические механизмы анальгезии, а именно, использование дексметомидина. Имеются единичные сообщения [2], связанные с совместным использованием дексметомидина и нефопама гидрохлорида для послеоперационного обезболивания пациентов.

Актуальной, но плохо изученной проблемой, остается степень выраженности воспалительных реакций на операционный стресс в хирургии морбидного ожирения [25; 57; 76; 124]. В этих работах не представлены данные о динамике воспалительных биомаркеров в первые сутки послеоперационного периода, а количество пациентов, включенных в исследование, было небольшим.

Острое повреждение почек у пациентов с ожирением после бариатрических операций отражено в исследованиях таких авторов, как [29; 129; 147]. Однако остается до конца неизвестной диагностическая значимость маркера «липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой (NGAL)» у пациентов с морбидным ожирением в прогнозировании острой почечной дисфункции. К тому же, до сих пор остаются мало изученными уровни NGAL у пациентов с избыточной массой тела. Таким образом, вышеизложенные обстоятельства позволили сформулировать цель и задачи настоящего исследования.

Степень разработанности темы диссертации

Общеизвестно отрицательное влияние операционного стресса и послеоперационного болевого синдрома на организм человека. При этом работ, сравнивающих предложенные нами варианты мультимодальной послеоперационной анальгезии у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций в доступной литературе не обнаружено.

Воспалительному ответу организма у пациентов с ожирением на операционный стресс посвящены работы зарубежных исследователей [58; 81]. Однако в работах этих ученых уровни цитокинов изучались на небольшой выборке пациентов. Появляются упоминания в современной литературе, что ИЛ-6 – является главным координатором воспалительных процессов при остром почечном повреждении [90]. При этом, в последнее время имеются сообщения, указывающие на значимый противовоспалительный эффект дексметомидина [67; 68; 91]. Более того, в современной литературе [129] до сих пор недостаточно освещена проблема острого почечного повреждения и способов его профилактики у пациентов с морбидным ожирением в бариатрической хирургии. Таким образом, интересным представляется исследование динамики u-NGAL, провоспалительных цитокинов для выявления риска острого почечного повреждения у пациентов с ожирением в бариатрической хирургии.

Цель исследования

Повысить качество анестезиологического обеспечения у пациентов с морбидным ожирением после лапароскопических бариатрических операций на основе безопасной послеоперационной анальгезии и профилактики риска острого почечного повреждения путем сочетанного применения дексметомидина и нефопама гидрохлорида.

Задачи исследования

1. Изучить выраженность воспалительных реакций на операционный стресс у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций на основании исследования уровней С-реактивного белка (С-РБ), глюкозы крови, интерлейкина 1 (ИЛ-1) и интерлейкина 6 (ИЛ-6).
2. Оценить эффективность послеоперационного обезболивания в выделенных группах на основании числовой рейтинговой шкалы боли, гемодинамических показателей, параметров внешнего дыхания у пациентов с морбидным ожирением после лапароскопических бариатрических операций.

3. Исследовать динамику креатинина, креатининфосфокиназы (КФК) и уровень липокалина-2, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов (NGAL) в моче у больных с морбидным ожирением в периоперационном периоде как раннего предиктора острого почечного повреждения (ОПП) в выделенных группах.

4. На основании полученных результатов разработать алгоритм послеоперационной анальгезии у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций.

Научная новизна

На большой выборке пациентов впервые изучена динамика ИЛ-1 и ИЛ-6, как реакция иммунного ответа организма в периоперационном периоде на хирургический стресс у больных с ожирением при лапароскопических бариатрических операциях. Основываясь на показателях уровня боли, параметрах гемодинамики и внешнего дыхания, показано, что послеоперационная анальгезия, основанная на сочетанном применении дексметомидина и нефопама гидрохлорида более эффективна, чем нестероидные противовоспалительные препараты в сочетании с наркотическим анальгетиком. Произведена комплексная оценка функции почек на основе NGAL в моче (u-NGAL), креатинина и КФК у пациентов с морбидным ожирением на этапах периоперационного периода в бариатрической хирургии. Установлено, что динамика u-NGAL, КФК и ИЛ-6 свидетельствовала о наличии риска острого почечного повреждения у пациентов с ожирением в бариатрической хирургии, а комбинация нефопама гидрохлорида и дексметомидина обладала нефропротективным эффектом у пациентов высокого анестезиологического риска.

Теоретическая и практическая значимость работы

Внедрена в практику эффективная и безопасная методика послеоперационной анальгезии с использованием нефопама гидрохлорида и дексметомидина у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических

операций.

Предложен алгоритм периоперационного ведения пациентов с морбидным ожирением, который может быть использован в практической деятельности анестезиологов и реаниматологов, занимающихся бариатрической хирургией. Уточнены факторы риска острого почечного повреждения у пациентов с ожирением в бариатрической хирургии. Разработана методика профилактики острого почечного повреждения у пациентов с ожирением в бариатрической хирургии.

Методология и методы диссертационного исследования

Для достижения поставленной цели выполнено проспективное когортное исследование. Объектом исследования были пациенты с морбидным ожирением ($\text{ИМТ} \geq 40 \text{ кг/м}^2$), оперированные по поводу ожирения лапароскопическим доступом. Предметом исследования стали: оценка риска острого почечного повреждения, исследование воспалительной реакции организма на операционный стресс, изучение послеоперационной боли, показателей гемодинамики и параметров внешнего дыхания.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение комбинации дексметомидина и нефопама гидрохлорида позволяет нормализовать уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) как реакции иммунного ответа организма на операционный стресс, а также снизить уровень боли в послеоперационном периоде после лапароскопических бариатрических операций.

2. У пациентов с морбидным ожирением после лапароскопических бариатрических операций имеется риск острого почечного повреждения.

3. Сочетанное использование дексметомидина и нефопама гидрохлорида обладает нефропротективным эффектом у пациентов с морбидным ожирением.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационной работы основывается на обследовании и лечении 90 пациентов с морбидным ожирением после лапароскопических бариатрических операций, о чем свидетельствуют записи в медицинских картах стационарных больных, представленных на проверку первичной документации. Для представления полученных результатов использовали медиану (Me), процентиля 25 % и 75 % (P25, P75). Поскольку для статистического анализа использовали только непараметрические критерии, проверка на нормальность распределения не требовалась. Достоверность различий между группами определяли с помощью U-критерия Манна – Уитни, χ^2 Пирсона, анализ наблюдений «до и после» лечения – критерием Уилкоксона. Анализ корреляционных связей проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия оценивали как статистически значимые, начиная со значения $p < 0,05$. Статистическую обработку данных производили на персональном компьютере с помощью пакета программы IBM SPSS Statistics 19, «Microsoft Office 2010».

Апробация работы

Основные положения диссертации доложены, обсуждены и одобрены на; 12-м съезде хирургов России «Актуальные вопросы хирургии» (Ростов-на-Дону, 2015); 13-й межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии» (Новосибирск, 2016).

Диссертационная работа апробирована на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы хирургических методов лечения заболеваний» ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России (Новосибирск, 2018).

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России «Разработка и совершенствование методов профилактики, раннего выявления и хирургического лечения повреждений и заболеваний

органов грудной и брюшной полости, органов головы, шеи и опорно-двигательного аппарата», номер государственной регистрации АААА-А15-1151209 10167-4.

Внедрение результатов исследования

Послеоперационное обезболивание нефопамом гидрохлоридом и дексмететомидином пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций внедрено в клиническую практику работы центра анестезиологии и реанимации НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный ОАО «Российские железные дороги». Результаты исследования используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии и реаниматологии и на кафедре анестезиологии и реаниматологии им. проф. И. П. Верещагина ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 6 научных работ, в том числе 3 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук, из них 1 статья в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 108 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 186 источниками, из которых 164 – в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 21 таблицы и 15 рисунков.

Личный вклад автора

Весь клинический материал исследования собран, проанализирован и обработан лично автором. Автором выполнено 100 % анестезиологических обеспечений. Автору принадлежит идея разработки алгоритма периоперационного ведения пациентов с морбидным ожирением в бариатрической хирургии.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОПРОСАХ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Анатомо-физиологические особенности пациентов с морбидным ожирением с позиции врача анестезиолога-реаниматолога

По оценкам ВОЗ предполагается, что к 2025 году на планете свыше 700 миллионов человек будут иметь ожирение той или иной степени [185]. Так же ВОЗ отмечает, что больше всего тучных людей в США. В стране зарегистрировано около 60 % людей с избыточной массой тела, а 27 % населения имеют ожирение. В нашей стране порядка 35 % взрослого населения имеют избыточный вес, а 24,1 % из них страдают ожирением [89]. Таким образом, ВОЗ расценивает ожирение как глобальную многопричинную проблему, которой очень трудно противостоять. Главными из причин распространенности данного заболевания авторы называют: урбанизацию, снижение физической активности, чрезмерное потребление сахара, хронический положительный энергетический баланс [1; 73; 104; 132].

Ожирение – это хроническое многофакторное заболевание, ассоциируемое с развитием целого ряда болезней, сокращающих продолжительность жизни человека и снижающих ее качество [3; 9; 123].

Для удобства оценки степени ожирения принят параметр – индекс массы тела (ИМТ), который вычисляется по формуле: отношение веса в килограммах к квадрату роста (m^2), и разработана классификация степеней ожирения.

Классификация степени ожирения по ИМТ (ВОЗ, 1997):

- дефицит веса $< 18,5$ кг/ m^2 ;
- нормальный вес 18,5–24,9 кг/ m^2 ;
- избыточный вес 25–29,9 кг/ m^2 ;
- ожирение 1 степени 30–34,9 кг/ m^2 ;
- ожирение 2 степени 35,0–39,9 кг/ m^2 ;

- ожирение 3 степени ≥ 40 кг/м².

Морбидное ожирение – это крайняя степень нарушения жирового обмена, которая характеризуется индексом массы тела (ИМТ) ≥ 35 кг/м² в сочетании с тяжелой системной патологией (сахарным диабетом, ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, системным атеросклерозом, синдромом абдоминальной гипертензии, СОАС, дыхательной и сердечной недостаточностью, остеоартрозом, желчнокаменной болезнью), либо ИМТ ≥ 40 кг/м² вне зависимости от наличия системной патологии [114; 172]. При этом у женщин ожирение сопровождается бесплодием, нарушением менструального цикла, плохими результатами после экстракорпорального оплодотворения [49; 86; 125]. Большинство исследований продемонстрировало, что потеря веса после бариатрических операций способствует увеличению рождаемости и снижению заболеваемости во время беременности матери и плода [95; 136].

Выделяют 2 типа распределения жировой ткани в организме (рисунок 1): центральный (абдоминальный) – мужской, периферический (бедренно-ягодичный) – женский [30; 33].

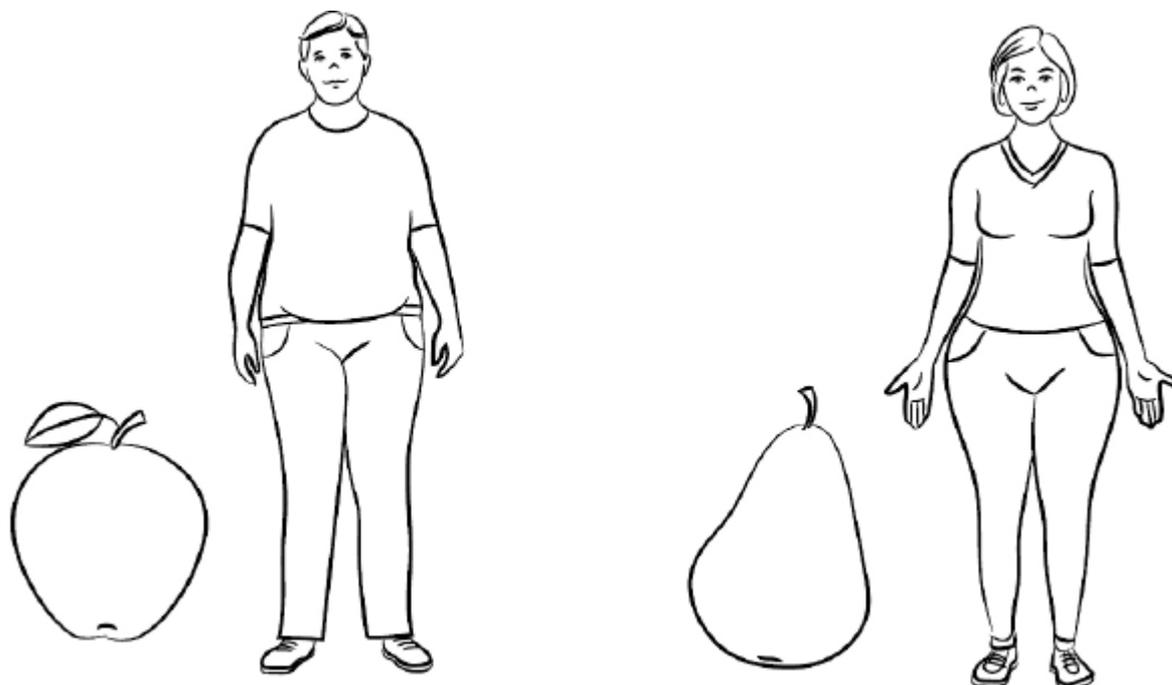


Рисунок 1 – Распределение жировой ткани в организме

При этом абдоминальный тип ожирения связан с большей частотой сопутствующей патологии.

До настоящего времени ожирение считалось только терапевтической проблемой. Однако, современные исследования продемонстрировали последствия ожирения такие как: сахарный диабет, хроническая сердечная недостаточность, ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, нарушение мозгового кровотока, почечная дисфункция, СОАС, остеоартроз, онкологические заболевания [96; 103; 134; 173; 180]. Поэтому, в последние годы появился интерес к коррекции массы тела хирургическими методами.

Оперативное лечение пациентов требует тщательной оценки анестезиологического риска. В сравнении с больными, у которых нормальная масса тела, пациенты с ожирением представляют группу с высоким риском периоперационных осложнений [148]. Причем риск осложнений находится в прямой зависимости от величины ИМТ. Это связано с тем, что ожирение сопровождается выраженными функциональными расстройствами и изменениями во всех системах организма, что необходимо иметь в виду на всех этапах периоперационного периода. Выделены основные физиологические изменения при ожирении: дыхательная система: в последние годы исследователи выделяют несколько факторов влияния ожирения на функцию внешнего дыхания (ФВД): механические влияния и нарушение обменных процессов. Стало известно, что изменение ФВД зависит от степени и типа ожирения. Значимые изменения ФВД происходят при наличии абдоминального типа ожирения, которые имеют рестриктивный характер и приводят к снижению жизненной емкости и функционального остаточного объема легких [31; 38; 115; 159]. Это связано со снижением податливости (Compliance) грудной клетки из-за отложения жира вокруг ребер и в средостении, а также отложения жировой ткани в брюшной полости, что приводит к ограничению экскурсии диафрагмы [14; 22]. За счет дисбаланса между вентиляцией и перфузией отмечается умеренное повышение альвеолярно-артериального градиента по кислороду (A-aDO₂) [48; 179], гипоксемия при дыхании атмосферным воздухом, увеличение потребления

кислорода и тахикардия. Все это приводит к компенсаторной тахипноэ, увеличению минутного объема дыхания, повышению давления в легочной артерии [22; 135]. Нарушения ФВД у пациентов с ожирением имеют и обструктивный характер, поскольку избыточная масса тела уменьшает резервный объем выдоха, что приводит к коллапсу бронхиол, развитию микроателектазов и гиперкапнии [22].

Что касается нарушения обменных процессов у пациентов с ожирением, то в настоящий момент широко обсуждается влияние лептина (гормон, секретируемый адипоцитами) на ФВД. Действуя на уровне гипоталамуса, лептин участвует в центральной регуляции потребления пищи и расхода энергии [111]. При этом, пациенты с ожирением, тем более с морбидным, имеют высокие сывороточные уровни лептина, благодаря чему формируется лептинрезистентность [21; 22]. Исследования последних лет показали, что в каротидных тельцах присутствуют рецепторы к лептину, поэтому гормон играет существенную роль в модуляции их функции и регуляции механизмов дыхания [83; 121; 122].

Необходимо отметить, что для врача анестезиолога предоперационная оценка состояния верхних дыхательных путей очень важна в аспекте предстоящей масочной вентиляции и интубации трахеи. Отмечается высокая связь между Mallampati III–IV класса, окружностью шеи более 60 сантиметров и «трудной» интубацией трахеи [33; 171]. Особенно часто трудности при интубации трахеи возникают у мужчин, при наличии СОАС и недостаточной подвижности шейного отдела позвоночника [74]. Противоречивы данные авторов по поводу частоты трудной интубации у пациентов с морбидным ожирением. По данным одних, при анализе 397 пациентов с ИМТ > 50 кг/м² сложная интубация встречается в 6 % случаев, что не превышает частоту сложных интубаций в общей популяции [60]. Данные других авторов свидетельствуют о 14 % случаев трудной интубации у пациентов с морбидным ожирением [171].

Необходимо сказать о разработанной специальной позиции (Head elevated laryngoscopy position – HELP) головы и верхней части грудной

клетки, благодаря которой уменьшается легочное сопротивление, улучшаются условия для ларингоскопии, масочной вентиляции и интубации трахеи [50].

Особой проблемой у пациентов с морбидным ожирением является – СОАС. Этот синдром характеризуется рецидивирующими эпизодами полного или частичного спадания верхних дыхательных путей, приводящего к апноэ, либо гипопноэ и, следовательно, к гиперкапнии, грубой фрагментации сна и избыточной дневной сонливости [23]. СОАС встречается у более чем 70 % пациентов с ИМТ > 35кг/м² [149]. Хроническая гипоксия и нарушение сна могут выступать как триггеры развития системного воспаления, эндотелиальной дисфункции, оксидативного стресса и метаболического синдрома [150; 163]. СОАС тесно связан с резистентностью тканей к инсулину, которая является одним из главных факторов системного атеросклероза [113]. Из этого следует вывод, что к назначению препаратов для премедикации накануне операции и наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде, необходимо относиться крайне осторожно, дабы не усилить неблагоприятные эффекты СОАС.

Метаболический синдром, сердечно-сосудистая система: под термином метаболический синдром подразумевается сочетание ожирения, гипер- либо дислипидемии, инсулинрезистентность и гипертензия. Метаболический синдром сопровождается повышенным уровнем провоспалительных и протромботических медиаторов, что непосредственно влияет на микроциркуляцию [137]. Поэтому пациенты с морбидным ожирением и метаболическим синдромом имеют большую летальность, больший риск развития сахарного диабета 2 типа, сердечно-сосудистых заболеваний (особенно повреждение коронарных сосудов) [142]. В свою очередь, наличие выраженной эпикардальной жировой ткани формирует диастолическую дисфункцию левого желудочка [27]. Высокий уровень базального метаболизма приводит к увеличению сердечного выброса и гипертрофии миокарда. Последние исследования выявили, что гипертрофия миокарда может быть обусловлена высокими уровнями лептина и инсулина [181].

Питательный статус: несмотря на избыток макроэлементов, пациенты с ожирением остаются в группе риска по развитию дефицита макро- и особенно

микроэлементов в послеоперационном периоде. В исследованиях приводятся данные, что дефицит железа имеют около 6–29 % пациентов с морбидным ожирением, а недостаток витамина В12 встречается у 3–18 % [177]. Анализ 54 пациентов с морбидным ожирением, которым выполнялась лапароскопическая рукавная резекция желудка (Sleevegasterectomy) [146] выявил, что у 51 % имеется дефицит микроэлементов и витаминов, особенно витамин D, В1, В12 и железа.

С практической точки зрения все бариатрические операции обладают 3 механизмами действия: рестриктивные, направленные на значительное уменьшение объема желудка (эндоскопическая установка внутрижелудочного баллона, регулируемое бандажирование желудка, вертикальная гастропластика); мальабсорбтивные, основанные на частичном выключении из пищеварения тонкой кишки, что ведет к уменьшению площади всасывания (еюноилеошунтирование, билиоинтестинальное шунтирование); комбинированные, которые сочетают мальабсорбтивный и рестриктивный компоненты (билиопанкреатическое шунтирование).

1.2 Характеристика препаратов для интраоперационного и послеоперационного обезболивания пациентов с морбидным ожирением

По современным данным, ноцицепция представляет собой цепь физиологических процессов: трансдукция, трансмиссия, модуляция и перцепция [17].

1) Трансдукция – при повреждении тканей выделяются альгогены (брадикинин, гистамин, серотонин, АТФ, лейкотриены, простагландины, Н⁺, оксид азота, субстанция Р, нейрокинин А и др.), которые связываются с мембранами периферических ноцицепторов, вызывая их возбуждение. Под действием фермента фосфолипаза А₂ происходит разрушение мембран ноцицепторов с выделением арахидоновой кислоты, которая под действием фермента циклооксигеназы метаболизируется до биологически активных веществ, главным из которых является простагландин Е₂. Именно уровень

простагландина E2 определяет степень выраженности воспалительного ответа и болевого синдрома.

2) Трансмиссия – воспринятые сигналы с мембран периферических ноцицепторов по безмиелиновым С-волокам и тонким миелиновым А-δ волокнам проводятся в спинной мозг и ствол мозга. Через синапсы импульсы переключаются на центральные нейроны, приобретая форму моторных и вегетативных сигналов. В головном мозге восходящая информация из таламуса передается в лимбическую систему, гипоталамус, гипофиз и соматосенсорную зону коры. На спинальном уровне начинает формироваться физиологический механизм реагирования на болевой импульс (эндогенная антиноцицептивная система). Лидирующее место в этом механизме принадлежит γ -аминомасляной кислоте (ГАМК) [16].

3) Модуляция – в клетках спинальных ганглиев афферентный сигнал вызывает образование нейропептидов, основным из которых является вещество Р [45]. Другие нейропептиды (кальцитонин-геннореактивный пептид – CGRP, глутамат и другие аминокислоты) также участвуют в регуляции сосудистого тонуса и процессах возбудимости центральной нервной системы [18].

4) Перцепция – конечный этап, при котором трансдукция, трансмиссия и перцепция взаимодействует с личностными особенностями индивидуума и формирует конечное субъективное ощущение, воспринимаемое нами как боль.

В основе центральной регуляции болевой чувствительности лежит взаимодействие антиноцицептивной и ноцицептивной систем на различных уровнях центральной нервной системы. Высокопороговая импульсация поэтапно достигает различных отделов мозга, в том числе коры, и участвует в перцепции боли, вызывая различные моторные, вегетативные, эмоциональные реакции. На каждом уровне центральной нервной системы высокопороговый афферентный поток активирует системы, влияния с которых направляются на иерархически нижерасположенные структуры. Каждое вышерасположенное антиноцицептивное звено запускается при условии, если исчерпаны возможности адаптации предшествующих уровней.

Зная о влиянии ожирения на организм и физиологию механизмов ноцицепции, становится очевидным, что применение современных ингаляционных и внутривенных анестетиков, а также наркотических анальгетиков с коротким периодом полувыведения, является «золотым стандартом» в анестезиологической защите этой группы пациентов. Это позволяет быстро восстановить дыхательную функцию, профилактировать синдром послеоперационной тошноты и рвоты, обеспечить гемодинамическую стабильность и максимально быстро активизировать пациентов [145]. Наиболее широко применяемым препаратом для индукции и поддержания анестезии является внутривенный анестетик пропофол. Препарат высоколипофилен, имеет короткий предсказуемый эффект, обладает быстрым началом действия. Из ингаляционных анестетиков предпочтение следует отдавать севофлюрану и десфлюрану, которые обладают низкой растворимостью в тканях, в том числе жировой [92]. Время насыщения и время элиминации после прекращения подачи препаратов не зависит от массы тела, что делает их абсолютно показанными к использованию при бариатрических операциях [126]. Примерно 3 % севофлюрана метаболизируется в печени с образованием токсичных фторидов. Последние исследования показали, что концентрация токсичных фторидов у пациентов с морбидным ожирением не выше, чем у пациентов с нормальным ИМТ, а также отсутствует их достоверное влияние на состояние почек [5].

Фентанил – высоколипофильный синтетический анальгетик. При этом у пациентов с морбидным ожирением фармакокинетика препарата практически сопоставима с больными, у которых нормальная масса тела. При этом следует учитывать, что пациенты с морбидным ожирением имеют повышенную чувствительность к опиоидным анальгетикам, следствием чего может быть гипоксемия, угнетение дыхания, избыточная седация, угнетение перистальтики кишечника, тошнота и рвота, задержка мочи, гипотензия и поздняя активизация.

Наиболее современными миорелаксантами, используемыми в бариатрической анестезиологии, являются препараты недеполяризующего типа, средней продолжительности действия, а именно, цисатракуриум и рокурониум.

Фармакокинетика, фармакодинамика, период полувыведения и скорость регресса нейромышечного блока этих препаратов у пациентов с морбидным ожирением практически не отличается от пациентов с нормальной массой тела. При сопутствующей почечной либо печеночной недостаточности наиболее оправдано использование цисатракуриума, так как при физиологических значениях рН и температуры тела он подвергается элиминации Хоффмана [5].

Рокурониум метаболизируется в печени и экскретируется с желчью, поэтому, при наличии печеночной недостаточности возможно значительное пролонгированное его действие. Основным преимуществом рокурониума является наличие специфического антагониста сугаммадекс, который полностью инактивирует препарат и восстанавливает нейромышечную проводимость [164].

С учетом высокого риска «трудной интубации» у пациентов с морбидным ожирением, сукцинилхолин, по-прежнему, занимает лидирующее место в анестезиологическом протоколе. Причем, повышение ИМТ сопровождается увеличением активности псевдохолинэстеразы плазмы, следовательно, действие сукцинилхолина может быть еще сокращено [126].

Учитывая современные представления о механизмах развития боли, в послеоперационном периоде необходимо отдавать предпочтение принципу мультимодальности или многокомпонентности в обезболивании [35; 186]. При объемных и травматичных операциях, таких как билиопанкреатическое шунтирование эпидуральная анальгезия для купирования послеоперационного болевого синдрома более предпочтительна. На основании исследований установлено, что эпидуральная анальгезия вне зависимости от используемого препарата, уровня установки катетера дает лучшее послеоперационное обезбоживание, нежели парентеральное введение наркотических анальгетиков, а также в 2 раза уменьшает длительность искусственной вентиляции легких, снижает частоту развития инфарктов миокарда, пареза кишечника, почечной дисфункции [79; 80]. По данным зарубежных исследователей, при анализе крупных баз данных выявлено снижение послеоперационной 7-и и 30-и дневной летальности при использовании эпидуральной анальгезии у пациентов,

перенесших обширные абдоминальные операции [116]. Однако применение эпидуральных блокад сопряжено с техническими трудностями. При их выполнении у пациентов с морбидным ожирением ввиду отсутствия анатомических ориентиров возможен значимый риск осложнений и неудач. По литературным данным при ИМТ > 35кг/м² частота неудач составляет 13,9 % [97].

Не стоит забывать про нестероидные противовоспалительные средства (НПВС), хорошо себя зарекомендовавшие, как эффективные, патогенетически обоснованные препараты для купирования болевого синдрома. Известно, что простагландины обладают следующими биологическими эффектами:

- являются модуляторами воспалительных реакций (отек, расширение сосудов, экссудация, миграция лейкоцитов в зону повреждения);
- сенсбилизируют рецепторы к медиаторам боли (брадикинин, гистамин), что приводит к снижению болевого порога;
- усиливают чувствительность гипоталамуса к действию эндогенных пирогенов.

Существует 2 изофермента циклооксигеназы (ЦОГ). ЦОГ-1 – контролирует выработку простагландинов, обеспечивающих целостность слизистой желудочно-кишечного тракта, почечный кровоток, функцию тромбоцитов. ЦОГ-2 – в нормальных условиях отсутствует и участвует в синтезе простагландинов при воспалении. По современным представлениям положительные эффекты НПВС (жаропонижающие, обезболивающие, противовоспалительные) связаны с ингибированием изофермента ЦОГ-2, а отрицательные эффекты (НПВС ассоциированные гастропатии, поражение почек, нарушение агрегации тромбоцитов) с угнетением изофермента ЦОГ-1 [100]. Более селективные НПВС в отношении ЦОГ-2, нежели ЦОГ-1, в 3–4 раза реже вызывают ассоциированную НПВС гастропатию, чем менее селективные [85; 100]. По данным авторов, нежелательные эффекты НПВС на ЖКТ развиваются у 34–46 % пациентов, при этом у 15 % могут стать причиной смертельных осложнений (язвы, перфорации, кровотечения) [11].

Нефротоксичность – вторая проблема, связанная с применением НПВС. При их воздействии происходит блокирование синтеза простаглицлина и простаглицлина E2 в почках, что приводит к сужению сосудов паренхимы почки и снижению почечного кровотока. Это приводит к ишемии почки, снижению скорости клубочковой фильтрации, олигурии. Значительным влиянием на почечный кровоток обладают индометацин и фенилбутазон. Также НПВС могут оказывать прямое воздействие на паренхиму почки, вызывая интерстициальный нефрит (анальгетическая нефропатия) [12]. Наиболее опасным в этом отношении является фенацетин.

Наиболее распространенным НПВС в клиниках является кеторолак трометамин. Терапевтический потенциал доказан для всех областей экстренной анальгезии, а в режиме монотерапии эффект сходен с небольшими дозами сильных опиоидов [15]. Препарат обладает выраженным анальгетическим действием и превосходит другие НПВС в этом отношении, что делает его препаратом первой линии для купирования выраженной боли [10]. Кеторолак не влияет на опиоидные рецепторы, следовательно, не угнетает дыхание, ЦНС, перистальтику кишечника и не обладает седативным и анксиолитическим действием. Он тормозит агрегацию тромбоцитов, вызванную арахидоновой кислотой, и оказывает умеренный антикоагулянтный эффект за счет торможения образования протромбина в печени. Однако, в отличие от аспирина, кеторолак обратимо ингибирует циклооксигеназу тромбоцитов, поэтому, после его элиминации восстанавливается нормальный гемостаз.

1.3 Почечная дисфункция у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций

Об рабдомиолизе человечеству известно с древних времен [158]. В Средиземноморском регионе миолиз хорошо известен и возникает после употребления в пищу мяса перепелов. Миолиз происходит вследствие интоксикации травой болиголов, которой питаются птицы во время весенней

миграции [61]. В XX веке краш-синдром и острая почечная недостаточность были описаны после землетрясения в Мессине (Сицилия) в 1908 году и в германской военной медицинской литературе во время первой мировой войны [52]. В тот же период была выявлена и исследована роль миоглобина в развитии острой почечной недостаточности [53].

Термином «рабдомиолиз» обозначают повреждение и разрушение поперечно-полосатой мускулатуры, как следствие, высвобождение продуктов распада мышечных клеток в системный кровоток и внеклеточное пространство [156]. Основным токсическим продуктом распада является миоглобин, который похож по структуре на гемоглобин, участвует в функции переноса кислорода и имеет молекулярную массу 18 800 D. В норме миоглобин связывается с глобулинами плазмы, и лишь незначительная часть его попадает в мочу. Однако, при массивном рабдомиолизе высвобождается значительное количество миоглобина и глобулины плазмы не способны его связать, что ведет к обструкции канальцев и нарушению почечной функции.

В патогенезе мышечного повреждения выделяют следующие звенья:

- нарушение метаболизма мышечных клеток;
- реперфузионное повреждение;
- компартмент-синдром.

В результате чрезмерной работы или избыточного растяжения мышечных клеток натрий, ионы хлора и вода устремляются в саркоплазму клеток, вызывая их набухание и разрушение [143]. При этом ионы кальция устремляются в клетку в обмен на внутриклеточный натрий, что заставляет усиленно сокращаться миоциты и, как следствие, приводит к энергодефициту и клеточной гибели [107; 138]. Распад мышечной клетки приводит к высвобождению молочной кислоты, таким образом, поддерживается ацидоз [88], который в свою очередь усугубляет гиперкалиемию. Ионы кальция активируют фосфолипазу A₂, протеазы, вазоактивные соединения, что приводит к выработке активных форм кислорода и поддержанию воспаления.

При реперфузионном повреждении основные нарушения в тканях возникают после восстановления кровотока в поврежденной зоне. Это приводит к увеличению количества лейкоцитов в зоне повреждения и образованию свободных радикалов.

Учитывая, что многие поперечно-полосатые мышцы находятся в ограниченных пространствах, образованных фасциями, костями и другими структурами, это приводит к развитию компартмент-синдрома. В результате отека мышечных клеток в замкнутом пространстве мышечного ложа увеличивается давление до критических цифр, что провоцирует дополнительное повреждение и некроз мышечных волокон.

Предшественником креатинина является креатин, который является основным компонентом мышечной ткани и обеспечивает доставку энергии к клеткам. Креатин в больших количествах высвобождается из поврежденных тканей и превращается в креатинин. Именно этим объясняются более высокие значения креатинина у пациентов с синдромом рабдомиолиза, нежели у больных с почечной недостаточностью другой этиологии [183].

Главными механизмами развития острой почечной недостаточности при рабдомиолизе являются:

- прямое цитотоксическое действие гемма;
- образование внутриканальцевых цилиндров;
- ренальная вазоконстрикция.

Постоянная реабсорбция воды почками, а также метаболический ацидоз приводят к возрастанию концентрации миоглобина в просвете канальцев, следствием чего является образование цилиндров и обтурация почечных канальцев [157]. Деградация миоглобина ведет к образованию свободного железа, которое способствует образованию свободных радикалов, тем самым осуществляется прямое повреждающее действие на паренхиму почки. КФК – фермент, который в большом количестве представлен в поперечнополосатой мускулатуре. При синдроме рабдомиолиза КФК выделяется в системный кровоток. Учитывая низкую скорость метаболизма и элиминации КФК из

кровотока, фермент достаточно долго и постоянно сохраняется в плазме крови, нежели миоглобин.

У пациентов с морбидным ожирением синдром рабдомиолиза после бариатрических операций диагностируется в 0,9–22,7 % случаев [54]. Случаи острого почечного повреждения после билиопанкреатического шунтирования встречаются в пределах 6–75 % [47]. Есть данные о том, что инциденты острого почечного повреждения в бариатрической хирургии регистрируются в 2,9 % [147], в 6 % [29] и в 8,5 % случаях [108]. Потенциальными факторами риска являются: наличие в анамнезе сахарного диабета 2-го типа, мужской пол, СОАС, прием статинов, оценка физического статуса по ASA больше 2 класса и ИМТ > 52 кг/м², продолжительные операции более 4–5 часов и поздняя активизация в послеоперационном периоде [42; 55]. Связь рабдомиолиза с сахарным диабетом до сих пор неясна. При этом, авторы отмечают, что на фоне декомпенсированного сахарного диабета (гипергликемия, кетоацидоз, дисбаланс электролитов) риск развития синдрома рабдомиолиза повышается до 50 % [84]. В статьях зарубежных авторов убедительно доказано, что объем интраоперационной инфузии («консервативный» подход 15 мл/кг и «либеральный» 40 мл/кг) не влияет на частоту развития этого осложнения [102]. Имеются сообщения о связи рабдомиолиза и некоторых препаратов для периоперационного обезболивания (пропофол, барбитураты, наркотические анальгетики, бензодиазепины), способных увеличивать риск его развития [182]. Однако, в исследовании 2015 года, посвященном сравнительной оценке пропофола и ингаляционной анестезии в бариатрической хирургии, авторы доказали, что пропофол не увеличивает риск развития синдрома рабдомиолиза [62]. Рабдомиолиз характеризуется системными и местными признаками. Местные признаки и симптомы неспецифичны и могут включать в себя боль в мышцах, слабость, отеки, гематомы и пролежни. К системным признакам следует отнести изменение цвета мочи, общее недомогание, лихорадку, тошноту и рвоту, возбуждение и анурию [160]. Основными лабораторными маркерами рабдомиолиза являются миоглобин и КФК. По данным зарубежных авторов,

повышение активности в плазме крови КФК отмечается в 100 % случаев рабдомиолиза и является наиболее чувствительным тестом [64]. Авторы утверждают, что максимальные значения КФК регистрируются на 2–3 день после травмы и остаются повышенными до 10 суток [107; 138].

Миоглобин окрашивает мочу в ржаво-коричневый цвет. По данным авторов, превышение уровня миоглобина больше 300 нг/мл свидетельствует о повышенном риске развития рабдомиолиза и острого повреждения почек [140].

Для оценки степени выраженности и прогрессирования почечного повреждения в настоящее время имеется значительное количество прямых и косвенных маркеров. Основными характеристиками идеального биомаркера являются: должен быть не инвазивен и легко измерим в моче или крови; иметь высокую чувствительность и рано определяться при патологических процессах; иметь высокую специфичность; значения биомаркеров должны быстро меняться в зависимости от проводимого лечения; помогать в стратификации рисков и прогнозировании течения болезни.

Уровень сывороточного креатинина [161] и скорость клубочковой фильтрации не всегда дают верное представление об объеме и степени почечного повреждения. По мнению авторов, диагностика и терапия ОПН, основанная на измерении сывороточного креатинина, низко информативна и аналогична ожиданию 2–3 дней перед началом терапии пациентов с ишемическим инсультом, инфарктом миокарда и острым неврологическим инсультом [65].

Недостатками креатинина являются:

- 1) уровень креатинина зависит от возраста и половой принадлежности, уровня метаболизма в мышцах, водно-электролитного обмена;
- 2) уровень креатинина имеет «слепую зону», а именно, при скорости клубочковой фильтрации 40–90 мл/мин/1,73 м² нет зависимости между снижением скорости клубочковой фильтрации и увеличением креатинина;
- 3) до 50–60 % функции почек может быть утрачено еще до повышения креатинина [128];

4) при снижении скорости клубочковой фильтрации происходит компенсаторное увеличение канальцевой секреции креатинина, что создает неправильное представление о функции почек.

В последние годы появляются новые биомаркеры, которые экскретируются с мочой и позволяют отличить острое повреждение почек от хронической почечной недостаточности на ранних стадиях. По мнению многих авторов, перспективным из них является NGAL (липокалин-2, ассоциированный с желатиназой нейтрофилов). Он был выделен в 1993 году из супернатанта активированных нейтрофилов человека. Основные функции NGAL заключаются в усилении пролиферации поврежденных клеток и воздействие на бактериальную инфекцию [127; 131]. При патологических и физиологических состояниях NGAL секретируется и экспрессируется большим количеством клеток. Особенно активно синтезируют NGAL гепатоциты, адипоциты, клетки предстательной железы и почечных канальцев, иммунные клетки (нейтрофилы, макрофаги), а также эпителий кишечной трубки и респираторного тракта [139].

Анализ пилотного исследования в зарубежной литературе выявил, что у детей, страдающих ожирением, отсутствует зависимость между уровнем значения сывороточного NGAL и ИМТ [168]. Поэтому авторы не рекомендуют рутинное исследование сывороточного NGAL для прогнозирования рисков и осложнений, связанных с ожирением. Однако, по данным авторов, у взрослых людей с ожирением, в отличие от детей, имеется прямая корреляция между уровнем NGAL и ИМТ, окружностью талии, что, скорее всего, обусловлено давней инсулин резистентностью и сахарным диабетом 2-го типа, которые поддерживают умеренное системное воспаление [119].

NGAL связывается с ферментом желатиназой (gelatinase B) нейтрофилов, который имеет ряд других названий, а именно, нейтрофильная коллагеназа IV типа (neutrophil type IV collagenase) или матриксная металлопротеиназа-9, ММП-9 (matrix metalloproteinase-9, MMP-9). Основным местом выработки NGAL в поврежденных почках являются собирательные трубочки, восходящая часть петли Генле. Другим источником NGAL в моче является его фильтрация в

почечных клубочках и нарушение реабсорбции в проксимальных почечных канальцах. В экспериментах на лабораторных животных и человеке выяснено, что в ответ на ренальное повреждение уровень NGAL значительно повышается в почках, плазме крови и особенно в моче [130]. Этот механизм изучен на молекулярном уровне. Мета-анализ 19 исследований [128], посвященный реальной диагностической значимости NGAL, который включал 2 538 пациентов и проводился в 8 странах мира выявил следующее:

- уровни NGAL в плазме крови и в моче имеют приблизительно одинаковое диагностическое и прогностическое значение;
- уровни NGAL являются диагностическими и прогностическими по отношению к острому почечному повреждению;
- уровни NGAL, позволяющие достаточно точно предсказывать острое почечное повреждение у пациентов с различной этиологией, находятся в пределах 100–270 нг/мл;
- пограничный уровень NGAL для взрослых – 170 нг/мл;
- пограничный уровень NGAL для детей – 100–135 нг/мл;
- в клинической практике с целью диагностики и прогнозирования острого почечного повреждения рекомендуется пограничный уровень NGAL – 150 нг/мл.

В организме человека в ответ на повреждение почечных канальцев уровень сывороточного s-NGAL увеличивается в 7–16 раз, а значения u-NGAL в моче 25–1 000 раз [40; 109]. Более того, повышение креатинина диагностирует острое почечное повреждение *postfactum*, тогда как NGAL дает возможность обнаружить начало почечной дисфункции с опережением на 24–48 часов [174]. У новорожденных детей авторы также указывают на низкую информативность креатинина, уровень которого повышается в сыворотке крови через 48 часов после повреждения почечной ткани [75]. Авторы сходятся во мнении, что для раннего распознавания острой почечной дисфункции необходимо исследование NGAL, KIM 1, ИЛ-18. Однако, в обзорах иностранной литературы, посвященной оценке почечной функции у пациентов с диабетической хронической болезнью

почек, выявлено, что NGAL, в отличие от скорости клубочковой фильтрации, не предоставляет точную информацию о функции почки [176].

1.4 Особенности использования дексмедетомидина и нефопама гидрохлорида в современной анестезиологической практике

Для купирования послеоперационного болевого синдрома после операций, выполненных с помощью лапароскопической методики, необходимо также соблюдение принципа мультимодальной анальгезии. Представляется интересным использование адренергических механизмов обезболивания, которые послужили этапом в развитии неопиатной анальгезии.

Существует группа препаратов селективных агонистов α -2-адренорецепторов (α 2-АР), основным современным представителем данной группы является дексмедетомидин, молекула которого была открыта в 1986 году финской фармацевтической компанией Фармос-Медиполар.

С учетом патофизиологических особенностей пациентов с морбидным ожирением, считается оправданным использование с целью купирования послеоперационного болевого синдрома селективных агонистов α 2-АР.

Активация α 2-АР ингибирует высвобождение норадреналина, что вызывает разнообразные центральные и периферические реакции. В настоящее время, в зависимости от локализации, выделяют несколько субпопуляций α 2-АР [93]:

- 1) соматодендритные постсинаптические ауторецепторы (обеспечивают генерацию и модуляцию потенциалов действия);
- 2) пресинаптические ауторецепторы (блокируют синтез норадреналина в синаптическую щель);
- 3) пресинаптические соматодендритные гетерорецепторы (задействованы в регуляции высвобождения других нейротрансмиттеров).

Выделяют три подтипа α 2-АР, в зависимости от фармакологического признака: α 2А, α 2В и α 2С [82] (таблица 1).

Таблица 1 – Подтипы $\alpha 2$ -адренорецепторов, их распространение в организме

Подтипы $\alpha 2$ -АР	Распространение в организме
$\alpha 2A$ -тип	Голубое пятно головного мозга, гипоталамус, гиппокамп, сердце, сосуды, спинной мозг, тромбоциты
$\alpha 2B$ -тип	Таламус, стриатум, мозжечок, почки, печень, мышцы, сосуды
$\alpha 2C$ -тип	Кора головного мозга, зрительные бугорки, гиппокамп

В центральной нервной системе наибольшее распространение получили $\alpha 2A$ -адренорецепторы (72–90 %), $\alpha 2B$ -АР (10–28 %) и менее 1 % $\alpha 2C$ -АР [19].

Дексмететомидин связывается с высокой степенью сродства с $\alpha 2$ -АР всех подтипов и имеет отношение селективности $\alpha 2 : \alpha 1 = 1\ 300 : 1$. Что касается прототипного агониста $\alpha 2$ -АР клонидина, то он является частичным агонистом $\alpha 2A$ и $\alpha 2C$, при этом, практически не оказывая влияние на рецепторы подтипа $\alpha 2B$. В исследовании авторов особое внимание уделяется тому, что дексмететомидин является селективным $\alpha 2$ агонистом и, в отличие от своего предшественника клонидина, более избирателен в отношении анальгезии и седации с минимальным влиянием на гемодинамику [56; 105].

Отношение селективности клонидина $\alpha 2 : \alpha 1 = 220 : 1$. Структура $\alpha 2$ -АР представляет собой полипептидную цепочку, которая несколько раз проникает через мембрану клеток, связывается с G-белками, обеспечивая передачу трансмембранного потенциала на эффекторный механизм. Дексмететомидин ингибирует аденилатциклазу с помощью G-белков, следовательно, снижает уровень клеточного циклического аденозинмонофосфата (ц-АМФ) и угнетает фосфорилирование регуляторных белков-мишеней. Дексмететомидин активирует $\alpha 2$ -адренорецепторы, что способствует усиленному входу калия в клетку через раскрытые трансмембранные кальциевые каналы и гиперполяризации клеточной мембраны. Это, в свою очередь, приводит к снижению нейронной импульсации периферической нервной системы и центральной (ЦНС). Необходимо отметить, что дексмететомидин замедляет проводимость ионов кальция по кальциевым каналам N-типа, следовательно, снижает высвобождение нейромедиатора – норадреналина [51; 99].

Седация дексмететомидином осуществляется за счет уменьшения высвобождения норадреналина как в периферической нервной системе, так и в ЦНС (особенно голубое пятно) [166]. Седативный эффект обусловлен влиянием преимущественно на адренорецепторы подтипа $\alpha 2A$ [26]. Данные авторов свидетельствуют, что седация, осуществляемая дексмететомидином, напоминает NREM-сон (стадия небыстрого движения глазных яблок) [51; 59].

Главным достоинством седации проводимой дексмететомидином, по мнению авторов, является то, что пациенты способны реагировать на голосовую стимуляцию и, соответственно, общаться и взаимодействовать с медицинским персоналом [72]. Таким образом, появляется возможность ранней активизации пациентов с морбидным ожирением, что приводит к снижению рисков возникновения осложнений, характерных в послеоперационном периоде.

В экспериментальных исследованиях выявлено следующее:

- при субарахноидальном введении дексмететомидин вызывает более выраженную анальгезию, чем при его системном введении [24];
- анальгезия дексмететомидином достигается путем влияния преимущественно на $\alpha 2A$ адренорецепторы [39].

В клинических исследованиях авторы указывают, что при кратковременной инфузии дексмететомидина (до суток) в послеоперационном периоде у пациентов отмечается анальгетик-сберегающий эффект [63; 70].

Таким образом, за счет значительного сосредоточения $\alpha 2$ -АР в задних рогах спинного мозга можно сделать вывод, что именно они являются мишенью анальгетического влияния дексмететомидина.

Что касается влияния на гемодинамику, то эффекты препарата зависят от количества, наличия и соотношения подтипов рецепторов, регулирующих различные отделы сердечно-сосудистой системы (артерии, вены, миокард, коронарные сосуды) [32]. Урежение частоты сердечных сокращений (ЧСС) происходит за счет угнетения пресинаптического выброса норадреналина в ЦНС и ингибирования норадреналина из периферических пресинаптических нервных окончаний. Необходимо отметить, что дексмететомидин регулирует активность

блуждающего нерва, тем самым потенцируя парасимпатические влияния, что приводит к снижению активности синусового узла и замедлению атриовентрикулярной проводимости [169]. Сосудистые эффекты препарата имеют комплексный характер [151]. На начальном этапе возможна вазоконстрикция емкостных и резистивных сосудов, так как $\alpha 2$ -АР ($\alpha 2B$ -АР) локализованы в венозном и артериолярном русле. Дальнейшее прогрессирование симпатолитического приводит к вазодилатации [93]. Схожие эффекты наблюдаются и в коронарной кровотоке. При этом, агонисты $\alpha 2$ -АР способствуют выбросу эндогенного вазодилатора оксида азота, что приводит к улучшению коронарного кровотока [8].

В послеоперационном периоде у пациентов данные эффекты присутствуют и не зависят от длительности инфузии дексметомидина.

Необходимо подчеркнуть особое влияние дексметомидина на дыхательную функцию, что особенно важно, в связи с патофизиологическими особенностями пациентов с морбидным ожирением. Данные авторов свидетельствуют о том, что при использовании разрешенных доз и скорости инфузии дексметомидина, значимое снижение функции дыхания (уменьшение частоты дыхания, минутного объема, гиперкапния, ацидоз) маловероятно [60; 94; 101; 117; 153].

Впервые нефропротективное влияние дексметомидина было продемонстрировано в экспериментах на мышах, выявивших его способность сохранять кровоток в корковом веществе почек и, таким образом, уменьшать тяжесть нефропатии после введения рентген-контрастных препаратов [34] и на фоне синдрома ишемии и реперфузии [69]. Установлено, что при активации $\alpha 2$ -АР происходит увеличение секреции натрия и воды за счет угнетения ренина, антидиуретического гормона (АДГ) и функции надпочечников [34]. В дополнение к этому, стимуляция $\alpha 2$ -АР усиливает клубочковую фильтрацию и секрецию предсердного натрийуретического пептида, который, в свою очередь, является мощным вазодилататором [165]. Исследования других авторов [112] выявили, что подобным влиянием на функцию почек обладает клонидин, который нормализует клиренс креатинина. Опытным путем установлено, что инфузия

дексмететомидина приводит к снижению секреции вазопрессина, таким образом, увеличивается водовыделительная функция почек [154].

Этот же клинический эффект, а именно стимулирование диуреза, был выявлен после инфузии дексмететомидина у пациентов в послеоперационном периоде при операциях на грудной клетке [87].

В последнее время появляются сообщения [67; 68; 91] о противовоспалительном эффекте дексмететомидина как при системном его использовании, так и местном введении за счет уменьшения продукции воспалительных медиаторов (ИЛ-1, ИЛ-6, α -фактор некроза опухоли). По мнению авторов, противовоспалительный эффект связан с развитием симпатолитического эффекта на фоне стимуляции альфа-2 адренорецепторов в отделах продолговатого мозга и смещения баланса в сторону преобладания парасимпатической нервной системы, а, следовательно, стимуляции эфферентов блуждающего нерва. Таким образом, стимуляция эфферентов блуждающего нерва имеет важное значение в реализации противовоспалительного ответа за счет уменьшения биосинтеза провоспалительных цитокинов. Ацетилхолин, главный нейромедиатор блуждающего нерва, взаимодействует с α -7-никотин-ацетилхолиновыми рецепторами на макрофагах во время воспаления, ингибирует транскрипционный ядерный фактор «каппа-би» (NF- κ B), который является центральным звеном иммунных реакций, тем самым, уменьшает последующую секрецию провоспалительных медиаторов (ИЛ-1, ИЛ-6, α -фактор некроза опухоли). Подобный механизм получил название холинергический противовоспалительный путь (Cholinergic control of inflammation) [68].

Другим современным препаратом, интересным с позиции купирования послеоперационного болевого синдрома у пациентов с морбидным ожирением, является нефопам гидрохлорид. Препарат разрабатывался как антидепрессант и миорелаксант для лечения мышечных спазмов в начале 70-х годов прошлого столетия. У нефопамы выявлен был анальгетический эффект, основанный на подавлении обратного захвата серотонина, дофамина и норадреналина, что приводит к усилению тормозных нисходящих серотонинергических и

норадренергических влияний. Это позволило отнести его к группе неопиоидных анальгетиков центрального действия [110]. Нефопам гидрохлорид преобразует глутаминергическую передачу через модуляцию натриевых и кальциевых каналов, подавляя активность NMDA-рецепторов (антигипералгезическое действие) [82]. Препарат обладает слабым антихолинергическим, антигистаминным и симпатомиметическим действием, не угнетает дыхание в отличие от наркотических анальгетиков, не вызывает привыкания при многократном использовании.

По данным авторов выявлено, что раннее назначение нефопама гидрохлорида в периоперационном периоде значительно уменьшает болевой синдром в послеоперационном периоде, снижая потребность в назначении морфина в 2 раза [167]. В проведенном недавно отечественном исследовании выявлено, что сочетанное использование нефопама гидрохлорида и промедола у кардиохирургических пациентов обеспечивает адекватный уровень анальгезии и в 4,9 раза снижает потребность в назначении промедола в первые сутки послеоперационного периода [4].

Исследования нефопама гидрохлорид выявили способность профилактировать и купировать послеоперационную мышечную дрожь [78]. Наиболее часто для ее устранения используют клонидин, трамадол, дексмететомидин [77; 152]. Нефопам гидрохлорида снижает пороговую температуру возникновения озноба на 1 °С, при этом не влияет на потоотделение и порог вазоконстрикции. Механизмы влияния нефопама гидрохлорида на терморегуляцию малоизучены. Авторы предполагают, что они связаны с изменением баланса между модуляторами норадреналином и серотонином.

Необходимо указать о сочетанном использовании нефопама гидрохлорида и других анальгетиков. По данным авторов идеальной комбинацией является: нефопам гидрохлорид + НПВС (большинство исследований с кетопрофеном) [4]. Именно эта комбинация обладает выраженным синергизмом, при этом эффективные дозы снижаются в 2,5 раза. При сочетанном использовании нефопама гидрохлорида и наркотических анальгетиков (морфин, трамадол)

синергизма их не выявили, скорее всего, имел место аддитивный эффект [43]. Сочетание нефопама гидрохлорида и парацетамола обладает отчасти синергизмом, но в большей степени имеет аддитивный эффект. В исследованиях выявлены побочные эффекты при использовании нефопама [161]. Наиболее частыми являются: тошнота, потливость, тахикардия, покраснение кожных покровов, возбуждение, кожный зуд, рвота, боль в месте инъекции. При внутривенном введении нефопама гидрохлорида разовая доза составляет 20 мг в виде непрерывной инфузии длительностью не менее 15 минут. Максимальная суточная доза препарата составляет 120 мг. Курс лечения не более 8–10 дней.

РЕЗЮМЕ

Таким образом, при анализе литературных источников были получены данные, свидетельствующие о наличии ряда нерешенных вопросов в периоперационном обезболивании пациентов с морбидным ожирением. В частности, имеются ограниченные данные о сочетанном использовании дексмететомидина и нефопама гидрохлорида для послеоперационного обезбоживания пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций. Нет единого мнения о частоте встречаемости и возможных методах профилактики синдрома рабдомиолиза у пациентов с ожирением после бариатрических операций. Существуют противоречивые сведения о частоте почечной дисфункции при синдроме рабдомиолиза у пациентов с морбидным ожирением. В литературе не решен вопрос о диагностическом значении маркеров острой почечной дисфункции. Выявлено, что у людей с ожирением отмечаются более высокие значения NGAL нежели у людей с нормальной массой тела.

ГЛАВА 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА БОЛЬНЫХ И ИСПОЛЬЗУЕМЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика больных

Научно-исследовательская работа выполнена на основе анализа результатов обследования 90 пациентов, находящихся на лечении в негосударственном учреждении здравоохранения «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный ОАО «Российские железные дороги»

Всем исследуемым в плановом порядке были выполнены видеолапароскопические бариатрические операции по поводу морбидного ожирения. Сбор и анализ результатов исследования осуществлялся за период 2013–2017 год.

Проведение исследования одобрено решением локального этического комитета НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный ОАО «Российские железные дороги» (протокол № 49/2013 от 02.03.2013). На этапе включения в проспективное когортное исследование все пациенты были проинформированы о его цели и задачах.

За период 2013 по март 2017 года на базе НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный ОАО «Российские железные дороги» 293 бариатрические операции по поводу морбидного ожирения.

Критерии включения в исследование:

- 1) взрослые пациенты, оперированные по поводу морбидного ожирения лапароскопическим методом;
- 2) информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании;
- 3) ИМТ ≥ 40 кг/м².

Критерии исключения из исследования:

- 1) отказ пациента от участия в исследовании (исключено 12 пациентов);
- 2) для повышения однородности когорты из разработки исключены

пациенты с сахарным диабетом, поскольку он является самостоятельной причиной нефропатий, независимо от ИМТ (исключено 150 пациентов);

3) невозможность выполнить оперативное вмешательство лапароскопическим доступом (исключено 3 пациента);

4) ранние хирургические осложнения в послеоперационном периоде (кровотечение из линии резекции, несостоятельность швов, исключено 9 пациентов);

5) наличие сопутствующей почечной патологии (хронический пиелонефрит, мочекаменная болезнь, исключено 29 пациентов);

Методом пронумерованных и запечатанных «конвертов» все пациенты были разделены на две группы.

Основная группа ($n = 45$), в которой для купирования болевого синдрома после оперативного вмешательства в/в методом титрования в течение суток проводилась инфузия дексметомидина гидрохлорида в дозе 0,8 мкг/кг/час идеальной массы тела (ИдМТ) в течение первого часа после операции, затем в дозе 0,5 мкг/кг/час (ИдМТ) и инфузия нефопама гидрохлорида 20 мг в/в за 1 час (80мг/сутки).

В группе сравнения ($n = 45$), в которой для послеоперационного обезболивания использовался кеторолак трометамин внутривенно в дозе 30 мг 3 раза/сутки и промедол в дозе 20 мг в\м 2 раза в сутки.

Характеристика больных по возрасту представлена в таблице 2, из которой видно, что преобладали пациенты в возрасте от 31 до 50 лет (67,8 %), в возрасте до 30 лет их количество составило 16,7 %, а старше 50 лет – 15,5 %.

Таблица 2 – Распределение больных в группах по возрасту

Возраст пациентов	Основная группа	Группа сравнения	Всего
21–30	6 (13,3 %)	9 (20 %)	15 (16,7 %)
31–40	19 (42,2 %)	13 (28,9 %)	32 (35,6 %)
41–50	14 (31,1 %)	15 (33,3 %)	29 (32,2 %)
51–60	4 (8,9 %)	8 (17,8 %)	12 (13,3 %)
Старше 61	2 (4,5 %)	—	2 (2,2 %)
Всего	45 (100 %)	45 (100 %)	90 (100 %)

Таблица 3 иллюстрирует распределение больных по половому признаку. Как видно, в обеих группах женский пол преобладал над мужским – 63 (70 %) и 27 (30 %) соответственно, при этом достоверные различия, определенные с помощью χ^2 Пирсона, между группами отсутствовали ($\chi^2 = 2,593$, критическое значение $p = 3,842$, следовательно, $p > 0,05$).

Таблица 3 – Распределение больных в группах по половому признаку

Пол	Основная группа	Группа сравнения	Всего	χ^2 Пирсона
Мужчины	17 (37,8 %)	10 (22,2 %)	27 (30 %)	$p > 0,05$
Женщины	28 (62,2 %)	35 (77,8 %)	63 (70 %)	$p > 0,05$
Всего	45 (100 %)	45 (100 %)	90 (100 %)	$p > 0,05$

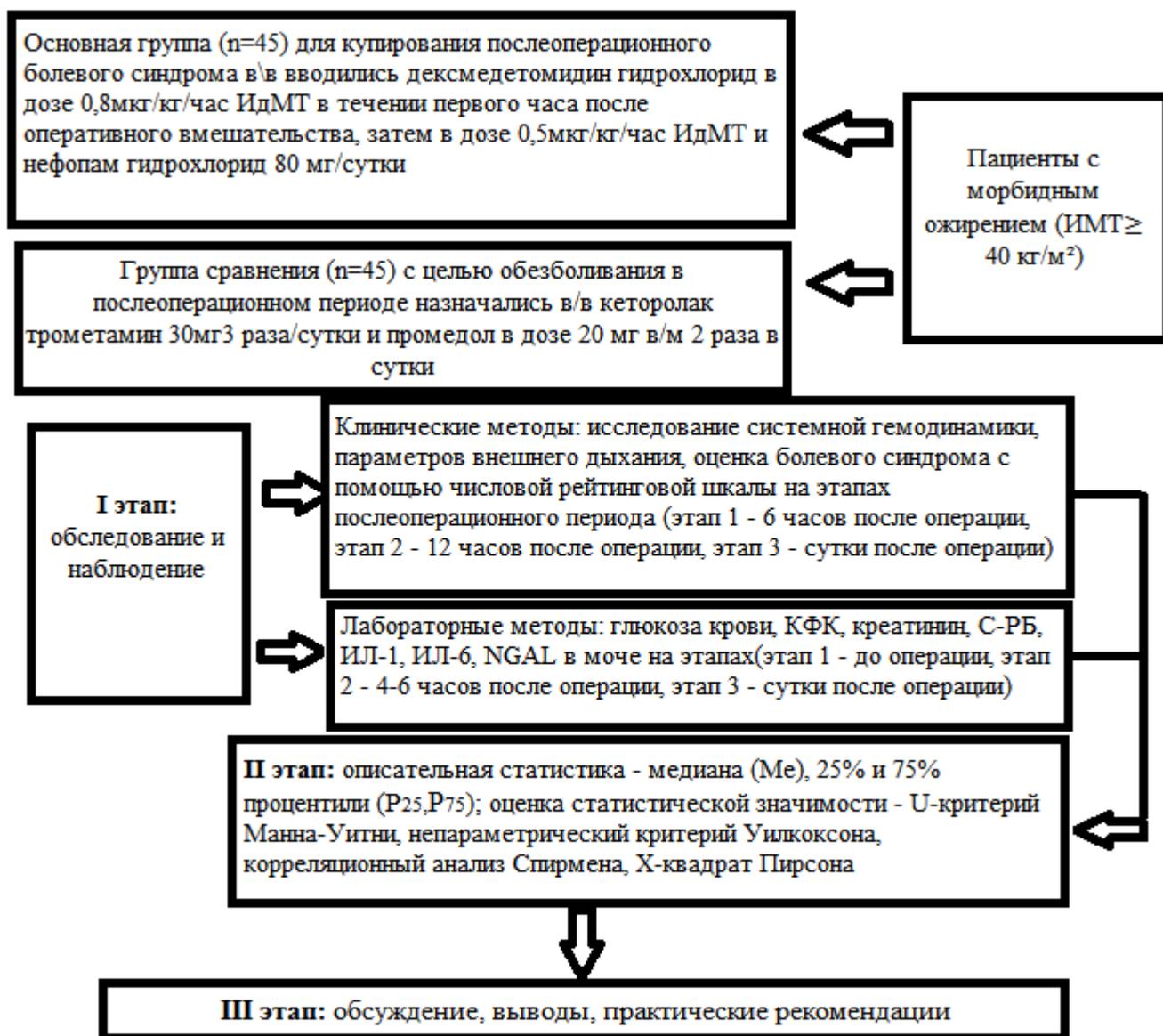


Рисунок 2 – Дизайн когортного проспективного исследования

Распределение пациентов по ИМТ представлено в таблице 4. Большинство пациентов, включенных в исследование, 81 (90 %) имели ИМТ от 40 до 59,9 кг/м². Стоит заметить, что в группе сравнения отсутствовали пациенты с ИМТ больше 70 кг/м². Пациенты с ИМТ 60–69,9 кг/м² в группах разделились практически поровну.

Таблица 4 – Распределение больных в группах по ИМТ

ИМТ	Основная группа	Группа сравнения	Всего
40–49,9	28 (62,2 %)	33 (73,3 %)	61 (67,8 %)
50–59,9	11 (24,5 %)	9 (20 %)	20 (22,2 %)
60–69,9	5 (11,1 %)	3 (6,7 %)	8 (8,9 %)
70 и выше	1 (2,2 %)	—	1 (1,1 %)
Всего	45 (100 %)	45 (100 %)	90 (100 %)

В таблице 5 представлено распределение пациентов по объему оперативного вмешательства. Таблица наглядно иллюстрирует, что в обеих группах преобладали лапароскопические продольные резекции желудка и их объем в общем количестве пациентов составил 90 %. Статистически достоверных различий в объемах оперативного вмешательства мы не обнаружили ($\chi^2 = 3,086$, критическое значение $p = 3,842$, следовательно, $p > 0,05$).

Таблица 5 – Распределение пациентов по объему оперативного вмешательства

Операция	Основная группа	Группа сравнения	Всего	χ^2 Пирсона
Лапароскопическая продольная резекция желудка	38 (84,4 %)	43 (95,6 %)	81 (90 %)	$p > 0,05$
Лапароскопия, гастрощунтирование	7 (15,6 %)	2 (4,4 %)	9 (10 %)	$p > 0,05$

Выявленная сопутствующая патология и ее распределение в группах представлено в таблице 6.

Таблица 6 – Распределение пациентов в группах по выявленной сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Основная группа	Группа сравнения
Ишемическая болезнь сердца (ИБС)	2 (4,4 %)	—
Инфаркт в анамнезе	3 (6,7 %)	—
Гипертоническая болезнь	30 (66,7 %)	29 (64,4 %)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	20 (44,4 %)	18 (40 %)
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)	11 (24,4 %)	8 (17,8 %)
Нарушение толерантности к углеводам	9 (20 %)	12 (26,7 %)
Стеатогепатоз	11 (24,4 %)	16 (35,6 %)
Дислипидемия	6 (13,3 %)	8 (17,8 %)
Гиперинсулинемия	3 (6,7 %)	2 (4,4 %)
Инсулин резистентность	3 (6,7 %)	2 (4,4 %)
СОАС	16 (35,6 %)	8 (17,8 %)
Хронический обструктивный бронхит	4 (8,9 %)	—
Анемия	3 (6,7 %)	—
Гастроэзофагальная рефлюксная болезнь	3 (6,7 %)	2 (4,4 %)
Дорсопатия	3 (6,7 %)	2 (4,4 %)
Вирусный гепатит С/В	2 (4,4 %)	—
Артроз	1 (2,2 %)	1 (2,2 %)
Нарушение функции щитовидной железы	3 (6,7 %)	2 (4,4 %)

Таблица 6 наглядно иллюстрирует, что ведущими сопутствующими патологиями у пациентов с морбидным ожирением в обеих группах являлись гипертоническая болезнь, варикозная болезнь вен нижних конечностей, стеатогепатоз и нарушение толерантности к углеводам.

2.2 Особенности применяемых вариантов анестезиологического обеспечения

Все пациенты, включенные в исследовательскую работу, были обследованы в условиях хирургического отделения по расширенному протоколу: общий анализ

крови и мочи, биохимическое исследование крови и гемостаза, электрокардиография, рентгенограмма органов грудной клетки, спирография, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей, консультации эндокринолога, кардиолога, сомнолога, ночная пульсоксиметрия. При выявлении средней и тяжелой степени СОАС (индекс апноэ ≥ 15) пациентам проводилась предоперационная CPAP-терапия в течение 2–3 дней. Все оперативные вмешательства выполнялись в положении Фовлера (лежа на спине с приподнятым головным концом). Следуя концепции Fast track, а также, учитывая распространенность СОАС у данной категории больных, премедикация транквилизаторами накануне операции не проводилась. С целью профилактики тромбоэмболических осложнений во всех случаях назначался низкомолекулярный гепарин (фраксипарин) за 12 часов до операции по 0,3 мл подкожно при массе тела до 130 кг, свыше 130 кг по 0,6 мл. В операционной проводилась пункция и катетеризация периферической вены. В случаях плохой визуализации периферических вен, проводилась катетеризация внутренней яремной вены под ультразвуковой навигацией.

Непосредственная премедикация проводилась на операционном столе, которая включала в себя назначение атропина сульфата 1 % в дозе (0,01 мг/кг, но не более 1 мг), фамотидин (квamatел) 20 мг, фентанил 100 мкг. По литературным данным, риск развития синдрома послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов с морбидным ожирением в бариатрической хирургии достигает 65 % [144]. Оптимальной, судя по мнению авторов, является комбинация дексаметазона и ондансетрона [44]. Поэтому, с целью профилактики всем пациентам в премедикацию включали внутривенно дексаметазон 4 мг, ондансетрон 4 мг. Интраоперационно контролировались показатели системной гемодинамики, SaO₂, капнография. Перед введением в анестезию всем пациентам проводилась преоксигенация 100 % кислородом в течение 2 минут. Оборудование для поддержания проходимости дыхательных путей: фиброоптический ларингоскоп с набором клинков Макинтош, клинок с подвижным наконечником, набор ларингеальных масок, интубационных трубок, воздухопроводов. Вводный

наркоз осуществлялся пропофолом в дозе 2 мг/кг идеальной массы тела (ИдМТ).
 Формула для расчета ИдМТ определена по методу Devine В. J. (1974):

для мужчин: $\text{ИдМТ} = 50 + 2,3 \times (0,394 \times \text{рост см} - 60)$;

для женщин: $\text{ИдМТ} = 45,5 + 2,3 \times (0,394 \times \text{рост см} - 60)$.

Интубацию трахеи проводили после внутривенного введения сукцинилхолина в дозе 2 мг/кг (ИдМТ). Миорелаксантом выбора во время хирургического вмешательства был рокурония бромид в дозе 0,6 мг/кг ИдМТ + 10 %. Поддержание анестезии проводилось севофлюраном с параметрами вентиляции (V_t 6–8 мл/кг, нормовентиляция PCO_2 35–42 мм рт. ст, $PEEP$ 6–10 мбар, FiO_2 40–50 %) по полузакрытому контуру со скоростью газотока 2 л/мин, аппаратом Akzent, F. Stephan GMBH, (Германия). Анальгезия во время операции поддерживалась дробным внутривенным введением фентанила 100 мкг. Всем пациентам проводился мониторинг нервно-мышечной проводимости аппаратом TOF-WatchSX OrganonTechnika (рисунки 3 и 4) в режиме стимуляции серий из 4 импульсов (TOF – Train of Four).

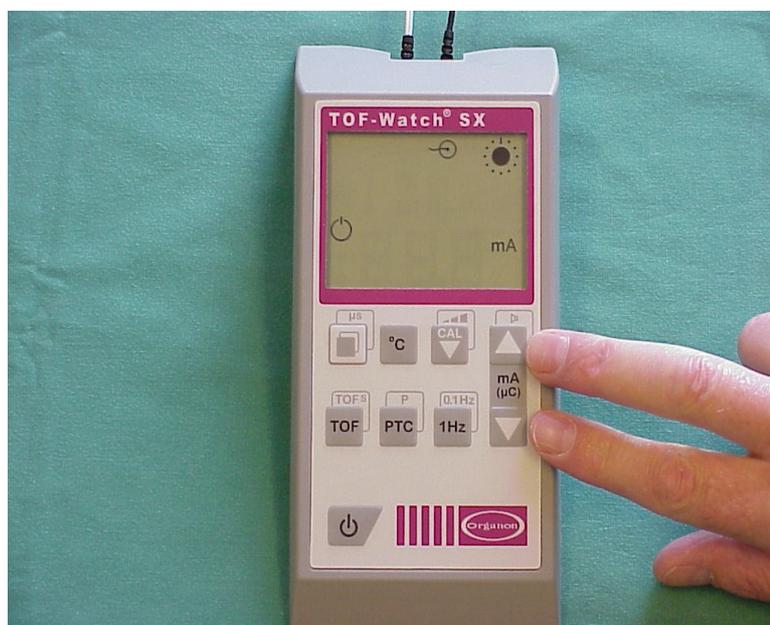


Рисунок 3 – Аппарат для проведения нервно-мышечного мониторинга



Рисунок 4 – Стандартная фиксация электродов для проведения нервно-мышечного мониторинга (стимуляция локтевого нерва m. Abductor pollicis)

Интраоперационная инфузионная терапия проводилась раствором Рингера из расчета 15–20 мл/кг. Для упреждающей анальгезии использовался в\в трамадолом 100 мг за 10 минут до конца оперативного вмешательства. Антибиотикотерапия: защищенные пенициллины (амоксиклав). Экстубация трахеи осуществлялась на операционном столе после восстановления сознания, санации ротовой полости и трахеобронхиального дерева, индекса TOF $\geq 0,9$. Все пациенты, распределенные в основную группу, а также 3 пациента из группы сравнения с ИМТ от 60 до 69,9 кг/м², первые сутки после операции наблюдались в реанимационном отделении. Остальные больные наблюдались в условиях хирургического отделения. Для профилактики гиповентиляционного синдрома всем больным проводилось 3 сеанса СРАР-терапии в первые сутки после операции (через два часа после операции, через 12 часов после операции, через сутки после операции).

2.3 Методика оценки параметров внешнего дыхания

Интраоперационно и в послеоперационном периоде проводилось постоянное наблюдение за показателями системной гемодинамики монитором Nihon Kohden (Япония). Контролировались следующие показатели: неинвазивное артериальное давление: систолическое (АДсист.), диастолическое (АДдиаст.), среднее (АДср.), частота сердечных сокращений (ЧСС). Показатели гемодинамики фиксировались на следующих этапах послеоперационного периода: этап 1 – через 6 часов после операции, этап 2 – через 12 часов, этап 3 – через 24 после оперативного вмешательства).

2.4 Методика оценки показателей оксигенации

В послеоперационном периоде проводился постоянный контроль за параметрами внешнего дыхания у пациентов с ожирением после бариатрических операций монитором Nihon Kohden (Япония). Контролировалась частота дыхательных движений (ЧДД) и сатурация (SaO₂). Фиксация данных проводилась на следующих этапах: этап 1 – через 6 часов после операции, этап 2 – через 12 часов после операции, этап 3 – через сутки после операции, но до начала сеанса CPAP-терапии.

2.5 Лабораторные методы оценки реакций организма в периоперационном периоде

Все биохимические показатели выполнялись на автоматическом анализаторе Konelab 60 производства Thermo Fisher Scientific, (Финляндия) на трех этапах: этап 1 – до операции, этап 2 – через 4–6 часов после операции, этап 3 – через сутки после оперативного вмешательства. Для количественного определения глюкозы в сыворотке использовался ферментативный глюкозопероксидазный метод Триндера (GOD/ POD) [7]. Референтные величины

для мужчин и женщин 3,4–6,1 ммоль/л.

Определение КФК осуществлялось с помощью метода N-ацетилцистеин активации (NAC-activ). Референтные значения для мужчин 24–195 U/L, женщины 24–170 U/L.

Для количественного определения креатинина в сыворотке использовался кинетический метод Яффе без депротеинизации [6]. Тест основан на взаимодействии креатинина с пикратом натрия, результатом которого является образование красных комплексов. Изменение оптической плотности образующегося комплекса пропорционально концентрации креатинина в пробе. Нормальные значения для мужчин 70–114 ммоль/л, женщины 53–88 ммоль/л.

Определение С-РБ осуществлялось иммунотурбидиметрическим методом («жидкостная» химия) [6], который основан на взаимодействии этого белка со специфическими антителами с образованием иммунокомплексов, преципитация которых приводит к увеличению мутности раствора при 340 нм пропорционально концентрации СРБ в образце. Нормальное распределение до 10 мг/л для мужчин и женщин. Реакция осуществляется при комнатной температуре. Время определения менее 30 минут.

Для комплексного определения ИЛ-1 и ИЛ-6 в сыворотке крови использовался анализатор полуавтоматический для иммуноферментного анализа (ИФА) iMark, производитель Bio-Rad, (США). Анализатор представляет собой используемый в лабораторных условиях приборный комплекс для фиксации реакции антиген-антитело в исследуемых образцах. В основе работы заложен методологический принцип определения их комплексного соотношения посредством добавления в один из этих компонентов реакции ферментативной метки. Затем она выявляется с помощью специального субстратного вещества, которое в зависимости от результата меняет цвет. Регистрация иммунологического исследования ИЛ-1 и ИЛ-6 проводилась на следующих этапах: этап 1 – до операции, этап 2 – через 4–6 часов после операции, этап 3 – через сутки после оперативного вмешательства. Референтные значения ИЛ-1: меньше 5 пг/мл, ИЛ-6: меньше 5,9 пг/мл.

Мочевой NGAL (u-NGAL) определяли на автоматическом иммунохимическом анализаторе Architect i1000SR, производитель Abbott Diagnostics (США). В основе метода лежит иммунотурбидиметрический анализ с латексным усилением для количественного определения липокалина, ассоциированного с желатиназой нейтрофилов в человеческой моче. Если тестирование не может быть проведено в течение 24 часов, или если пробу необходимо транспортировать, то ее следует заморозить при минус 20 °С или ниже. При минус 70 °С или ниже возможно долгосрочное хранение образцов проб. Допускается только однократная разморозка образца. Тем не менее, образцы, как мочи, так и плазмы сохраняют стабильность как минимум в течение 1 дня при комнатной температуре (20–25 °С) и до 2-х дней в холодильнике (2–8 °С). Пробы мочи смешивают с реакционным буфером и после непродолжительной инкубации добавляется эмульсия латексных частиц (мышинные моноклональные антитела к NGAL), что приводит к активации иммунной реакции с образованием агрегатов. Степень агрегации можно измерить с помощью количества рассеянного света, которое измеряется как абсорбция. Концентрация NGAL в пробе определяется с помощью калибровочной кривой. Регистрацию u-NGAL осуществляли на следующих контрольных точках: этап 1 – до операции, этап 2 – через 4–6 часов после операции, этап 3 – через сутки после оперативного вмешательства. Референтные значения u-NGAL до 131,7 нг/мл.

2.6 Методика оценки послеоперационного болевого синдрома на фоне применяемых методов анальгезии

Для оценки степени выраженности болевого синдрома в покое использовалась числовая ранговая шкала боли (ЧШБ) [46], представлена на рисунке 3, где 0 баллов – отсутствие боли, а 10 баллов – непереносимая боль.



Рисунок 5 – Числовая ранговая шкала боли по J. J. Bonica

Оценка в 5 баллов расценивалась как болевой синдром умеренной интенсивности. Анализ выраженности боли проводился на следующих этапах: этап 1 – 6 часов после операции, этап 2 – через 12 часов после оперативного вмешательства, этап 3 – через сутки после операции.

2.7 Методика оценки уровня седации у пациентов с морбидным ожирением в основной группе

Для комплексной оценки медикаментозной депрессии сознания на фоне инфузии дексметомидина использовалась шкала возбуждения-седации Richmond [175], представленная в таблице 7. Целевой уровень седации, позволяющий проводить активизацию пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций, минус 2 балла или легкая седация.

Таблица 7 – Шкала возбуждения-седации Richmond

Баллы	Состояние	Описание
+4	Буйное	Явное агрессивное поведение; непосредственная опасность для персонала
+3	Выраженное возбуждение	Тянет или удаляет трубки (и) или катетеры (и) или агрессивное поведение
+2	Возбуждение	Частые нецелеустремленные движения или десинхронизация с респиратором
+1	Беспокойство	Беспокоен или тревожен, не агрессивен

Продолжение таблицы 7

Баллы	Состояние	Описание
0	Спокойствие	—
-1	Сонливость	Не полностью бдителен, но пробуждается (более 10 секунд), открывает глаза на голос
-2	Легкая седация	Короткое (менее 10 секунд) пробуждение с открыванием глаз на голос
-3	Средняя седация	Никакой реакции (не открывает глаза) на голос
-4	Глубокая седация	Реакция (любое движение) на физический стимул
-5	Невозможность разбудить больного	Никакого ответа на голосовой или физический стимул

2.8 Статистические методы исследования

Для представления полученных результатов использовали медиану (Me), процентилю 25 % и 75 % (P25, P75). Поскольку для статистического анализа использовали только непараметрические критерии, проверка на нормальность распределения не требовалась. Достоверность различий между группами определяли с помощью U-критерия Манна – Уитни, χ^2 Пирсона, анализ наблюдений «до и после» лечения – критерием Уилкоксона. Анализ корреляционных связей проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия оценивали как статистически значимые, начиная со значения $p < 0,05$. Статистическую обработку данных производили на персональном компьютере с помощью пакета программы IBM SPSS Statistics 19, «Microsoft Office 2010».

**ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ
РЕАКЦИЙ, ПАРАМЕТРОВ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ, СТРЕСС-ОТВЕТА И
ПОЧЕЧНОЙ ФУНКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С
МОРБИДНЫМ ОЖИРЕНИЕМ ПОСЛЕ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ
БАРИАТРИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ**

3.1 Результаты исследования показателей системной гемодинамики у пациентов, включенных в исследование

Исследование показателей системной гемодинамики проводилось аппаратом Nihon Kohden (Япония). Контролировались следующие показатели: АДсист., АДдиаст., АДср., ЧСС. Показатели гемодинамики фиксировались на следующих этапах послеоперационного периода (через 6 часов после операции, через 12 часов и через 24 часа после оперативного вмешательства), представлены в таблице 8.

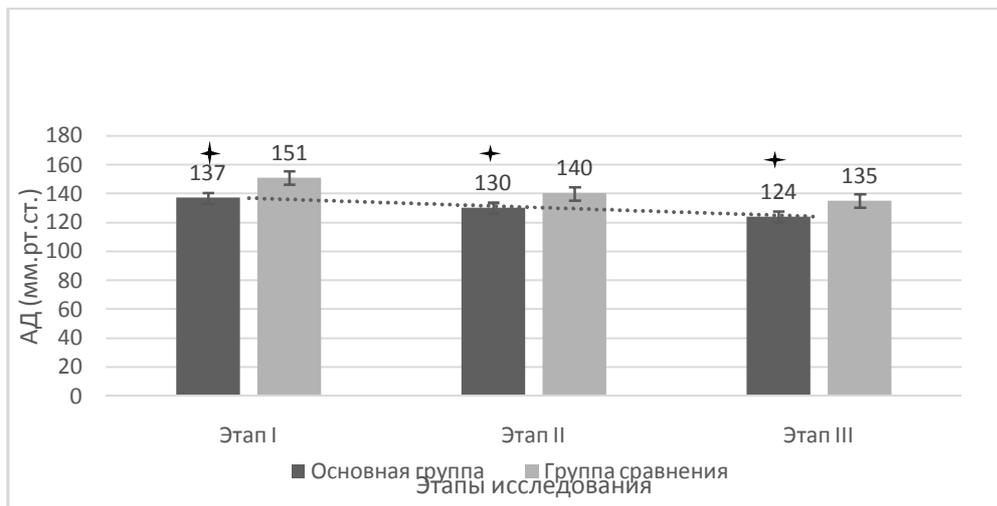
Таблица 8 – Изменения показателей системной гемодинамики в выделенных группах в послеоперационном периоде

Показатели	Исследуемые группы					
	основная группа			группа сравнения		
	этап 1	этап 2	этап 3	этап 1	этап 2	этап 3
АДсист. (мм рт. ст)	137 [126;144]*	130 [121;137]*	124 [118;134]*	151 [145;160]	140 [136;150]	135 [130;142]
АДдиаст. (мм рт. ст.)	88 [76;94]*	80 [71;90]*	79 [70;85]	95 [90;100]	90 [85;95]	80 [75;89]
АДср. (мм рт. ст.)	103 [92;110]*	96 [89;104]*	91 [86;101]*	115 [109;119]	107 [101;113]	99 [95;105]
ЧСС (мин)	85 [79;90]*	80 [74;87]*	78 [71;83]*	94 [91;101]	89 [88;93]	82 [78;88]

Примечание: * – статистически значимое межгрупповое различие на данном этапе (критерий Манна – Уитни, критические значения $U = 808$, при $p \leq 0,05$; $U = 723$, при $p \leq 0,01$).

Как видно из таблицы 8, послеоперационная анальгезия дексмететомидином и нефопамом гидрохлоридом лучше блокировала ноцицептивную чувствительность, а также обеспечивала значимый симпатолитический эффект на этапах исследования, по сравнению с кеторолаком и промедолом. Уже спустя 6 часов после оперативного вмешательства, мы получили статистически значимые различия между группами по всем исследуемым показателям ($p < 0,01$). На этапе 1 в основной группе показатели системной гемодинамики были ниже, чем в группе сравнения, а именно: АДсист. на 10,2 % (137 [126; 144] мм рт. ст. и 151 [145; 160] мм рт. ст. соответственно), АДдиаст. на 8 % (88 [74; 94] мм рт. ст. и 95 [90; 100] мм рт. ст. соответственно), АДср. на 11,7 % (103 [92; 110] мм рт. ст. и 115 [109; 119] мм рт. ст. соответственно), ЧСС на 10,6 % (85 [79; 90] в мин и 94 [91; 101] в мин соответственно). От этапа к этапу исследования в обеих группах наблюдалась тенденция к стабилизации показателей системной гемодинамики, при этом достоверные различия отмечались и на этапе 2. В основной группе показатели гемодинамики были ниже (АДсист. на 7,7 %, АДдиаст. на 12,5 %, АДср. на 11,5 % и ЧСС на 11,25 %). К концу суток после операции показатели системной гемодинамики в группе сравнения были схожи с показателями основной группы через 6 часов после операции. Отмечались статистически достоверные различия по всем сравниваемым показателям, за исключением АДдиаст. ($p > 0,05$). Основываясь на этих данных, можно предположить, что качество анальгезии НПВС и промедолом статистически значимо ниже, за счет скрытого периода, свойственного НПВС.

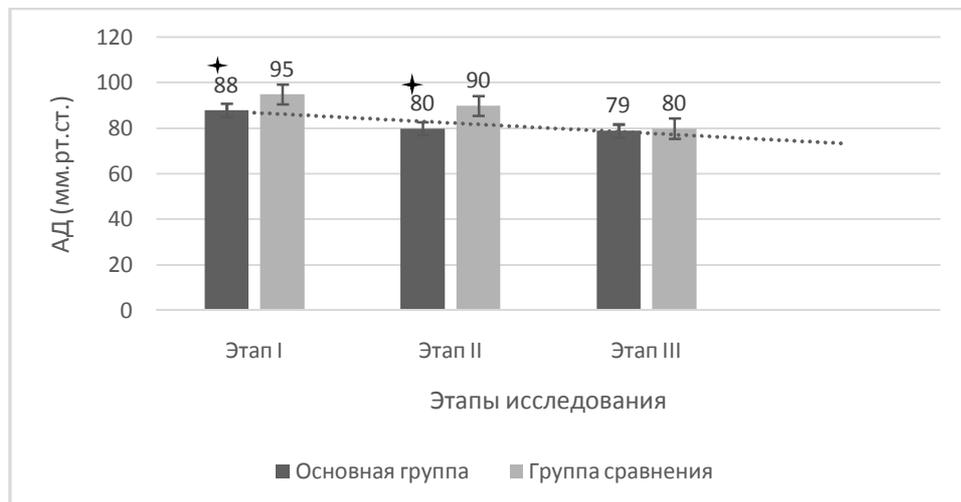
Графически изменения показателей системной гемодинамики в выделенных группах в послеоперационном периоде представлены на рисунках 6, 7, 8 и 9.



Примечание: * – статистически значимое межгрупповое различие на данном этапе (критерий Манна – Уитни).

Рисунок 6 – Изменения показателей систолического артериального давления в выделенных группах на этапах послеоперационного периода

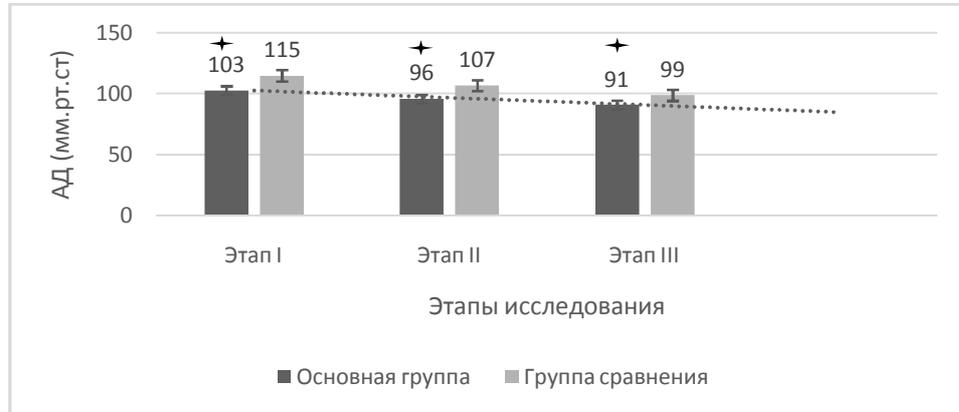
Изменения показателей диастолического давления на этапах послеоперационного периода представлены на рисунке 7.



Примечание: * – статистически значимое межгрупповое различие на данном этапе (критерий Манна – Уитни).

Рисунок 7 – Изменения показателей диастолического артериального давления в выделенных группах на этапах послеоперационного периода

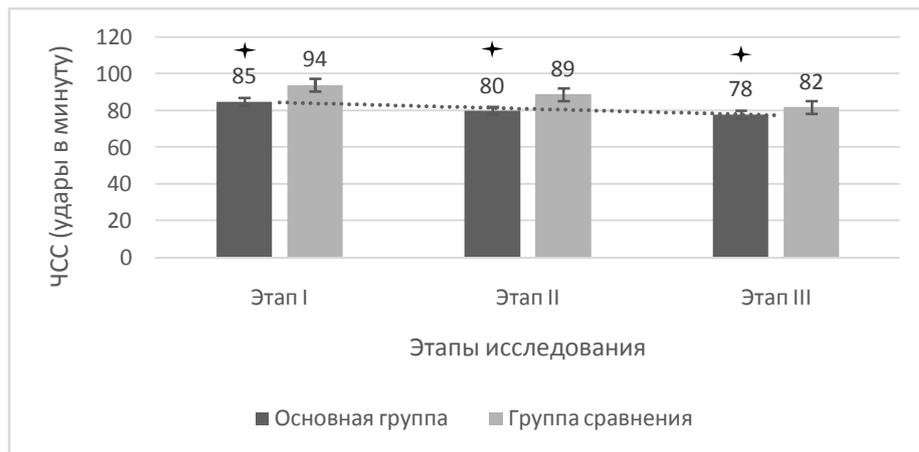
Динамика среднего артериального давления на этапах послеоперационного периода в выделенных группах представлена на рисунке 8.



Примечание: * – статистически значимое межгрупповое различие на данном этапе (критерий Манна – Уитни).

Рисунок 8 – Изменения показателей среднего артериального давления в выделенных группах на этапах послеоперационного периода

Изменения частоты сердечных сокращений на этапах послеоперационного периода отражает рисунок 9.

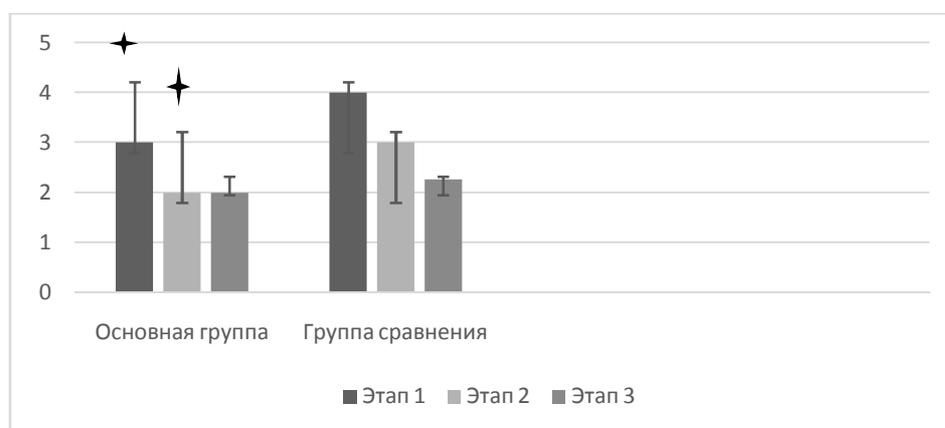


Примечание: * – статистически значимое межгрупповое различие на данном этапе (критерий Манна – Уитни).

Рисунок 9 – Изменения показателей частоты сердечных сокращений в выделенных группах на этапах послеоперационного периода

3.2 Результаты оценки интенсивности болевого синдрома у пациентов в выделенных группах на этапах послеоперационного периода

Для оценки выраженности послеоперационного болевого синдрома на этапах исследования использовалась ЧШБ, где 0 баллов – нет боли, 5 баллов – умеренная боль, 10 баллов – непереносимая боль. Интенсивность послеоперационного болевого синдрома в выделенных группах представлена на рисунке 10.



Примечание: * – статистически значимое межгрупповое различие на данном этапе (критерий Манна – Уитни).

Рисунок 10 – Интенсивность послеоперационного болевого синдрома

Уровень боли (количество баллов, согласно ЧШБ) у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций был статистически ниже в основной группе, чем в группе сравнения. Критические значения $U = 808$, при $p \leq 0,05$; $U = 723$, при $p \leq 0,01$. Уже спустя 6 часов после операции в основной группе он составил 3 [2; 4] балла, в группе сравнения 4 [4; 5] балла ($U_{\text{мп}} = 415,5$ при $p < 0,01$). К 12 часу послеоперационного периода достоверные различия между группами сохранялись, в основной группе 2 [2; 3] балла, группа сравнения 3 [2; 4] балла ($U_{\text{мп}} = 632,5$ при $p < 0,01$). Статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения через 24 часа не

наблюдалось: 2 [2; 2] балла и 2 [2; 3] балла соответственно ($U_{эмп} = 808,5$ при $p > 0,05$).

3.3 Результаты оценки параметров внешнего дыхания у пациентов в выделенных группах на этапах послеоперационного периода

Таблица 9 – Изменения параметров внешнего дыхания в выделенных группах в послеоперационном периоде

Показатели	Исследуемые группы					
	основная группа			группа сравнения		
	этап 1	этап 2	этап 3	этап 1	этап 2	этап 3
ЧДД в мин	20 [19; 22]*	20 [19; 20]*	19 [18; 20]*	23 [21; 24]	21 [20; 23]	20 [19; 21]
SaO ₂ (%)	95 [95; 96]*	96 [95; 97]*	97 [96; 98]*	94 [94; 95]	95 [94; 96]	96 [95; 97]

Примечание: * – статистически значимые межгрупповые различия на данном этапе исследования (непараметрический критерий Манна – Уитни. Критические значения $U_{кр} = 808$, при $p \leq 0,05$ и $U_{кр} = 723$, при $p \leq 0,01$).

Из таблицы видно, что в группе сравнения, на фоне более выраженной болевой импульсации, особенно на этапе 1 и 2, отмечается тахипноэ 23 [21; 24] и 21 [20; 23] в минуту соответственно. В основной группе инфузия дексмедетомидина обеспечивала седацию пациентов и более качественную анальгезию, в связи с чем, медианы значений ЧДД были ближе к нормальным значениям. К концу суток после операции на фоне приемлемой послеоперационной анальгезии в группе сравнения произошла стабилизация медиан значений ЧДД. Применяя непараметрический критерий Манна – Уитни, установлены статистически достоверные межгрупповые различия медиан значений ЧДД на каждом из этапов послеоперационного периода (этап 1: $U = 413$, при $p < 0,01$; этап 2: $U = 671,5$, при $p < 0,01$; этап 3: $U = 632,5$, при $p < 0,01$).

В обеих группах показатели SaO₂ продемонстрировали схожую динамику. При этом, медианы значений SaO₂ на этапах исследования были ниже в группе сравнения и статистически значимо отличались от основной группы (этап 1:

$U = 634,5$, при $p < 0,01$; этап 2: $U = 695,5$, при $p < 0,01$; этап 3: $U = 650$, при $p < 0,01$). Полученные данные свидетельствуют о том, что инфузия дексмететомидина обладала минимальной депрессией дыхания.

3.4 Результаты исследований динамики уровня глюкозы и С-РБ на этапах периоперационного периода в выделенных группах

Для оценки адекватности послеоперационного обезболивания и степени выраженности иммунного ответа организма на операционный стресс мы исследовали уровни глюкозы и С-РБ на этапах исследования в выделенных группах, которые представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Динамика уровней глюкозы и С-РБ на этапах периоперационного периода

Показатели	Исследуемые группы					
	основная группа			группа сравнения		
	этап 1	этап 2	этап 3	этап 1	этап 2	этап 3
Глюкоза крови (ммоль/л)	5,5 [5; 5,9]	7,6 [6,8; 8,1]	7 [5,9; 7,8]	5 [4,4; 5,6]	7,4 [6,6; 8,5]	6,2 [5,4; 8]
С-РБ (мг/л)	5 [3; 7]	5 [4; 8]	14 [7;26]*	5 [3; 6]	5 [3;5]	11 [6; 20]*
Примечание: * – статистически значимое внутригрупповое отличие этапа 3 от этапа 1 (непараметрический критерий Уилкоксона «до и после» лечения, критическое значение $T = 281$, при $p < 0,01$).						

Статистически значимых различий между группами (непараметрический критерий Манна – Уитни) по уровню глюкозы крови не отмечено (этап 1 $U_{эмп} = 784$, при $p > 0,01$; этап 2 $U_{эмп} = 993,5$, при $p > 0,01$; этап 3 $U_{эмп} = 875$, при $p > 0,01$), более того, ее динамика закономерна, а именно, максимальные уровни глюкозы крови наблюдались спустя 4–6 часов после операции и составили в основной группе – 7,6 [6,8; 8,1] ммоль/л, в группе сравнения – 7,4 [6,6; 8,5]

ммоль/л, но, при этом не превышали «стресс-норму», обычно принятую как 9,0 ммоль/л. Спустя сутки после операции, отмечалась тенденция к стабилизации уровней глюкозы крови, однако, по сравнению со значениями до операции, они были выше в основной группе на 27,3 %, а в группе сравнения на 24 %.

Отмечено, что медианы концентраций С-РБ в группах на этапе 1 не выходили за пределы физиологической нормы и составили в основной группе – 5 [3; 7] мг/л и в группе сравнения – 5 [3; 6] мг/л. Межгрупповых статистически значимых различий в концентрациях С-РБ (непараметрический критерий Манна – Уитни) на этапах исследования не отмечено (этап 1 $U_{\text{эмп}} = 897,5$, при $p > 0,01$; этап 2 $U_{\text{эмп}} = 781$, при $p > 0,01$; этап 3 $U_{\text{эмп}} = 856,5$, при $p > 0,01$). Однако, отмечался статистически достоверный рост С-РБ от этапа к этапу исследования в обеих группах. Сравнивая этап 3 и этап 1, концентрация С-РБ в основной группедостоверно увеличилась с 5 [3; 7] мг/л до 14 [7; 26] мг/л, ($T_{\text{эмп}} = 13$ при $p < 0,01$), что составило 180 %, а в группе сравнения с 5 [3; 6] мг/л до 11 [6; 20] мг/л, ($T_{\text{эмп}} = 26$ при $p < 0,01$), рост на 120 %. Таким образом, прирост концентраций С-РБ в группе сравнения был ниже на 60 %, что можно объяснить противовоспалительным эффектом кеторолака.

3.5 Результаты исследования изменений содержания креатинина после бариатрических операций на этапах периоперационного периода в сравниваемых группах

Для оценки почечной функции у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций мы исследовали динамику концентраций сывороточного креатинина на этапах периоперационного периода, которая отражена в таблице 11.

Таблица 11 – Динамика сывороточного креатинина на этапах периоперационного периода после бариатрических операций

Показатели	Исследуемые группы					
	основная группа			группа сравнения		
	этап 1	этап 2	этап 3	этап 1	этап 2	этап 3
Креатинин крови (мкмоль/л)	79 [66; 90]	74 [66; 83]	74 [63; 83]	76 [62; 85]	71 [63; 83]	71 [65; 74]

На этапе 1 медианы концентраций креатинина не выходили за пределы нормальных значений: в основной группе 79 [66; 90] мкмоль/л, в группе сравнения 76 [62; 85] мкмоль/л. Из таблицы 11 видно, что в обеих группах на всех этапах периоперационного периода мы получили схожие данные концентраций креатинина, при этом отсутствовали какие-либо статистически значимые изменения на этапах исследования (этап 1 $U_{\text{эмп}} = 898,5$, при $p > 0,01$; этап 2 $U_{\text{эмп}} = 986$, при $p > 0,01$; этап 3 $U_{\text{эмп}} = 953,5$, при $p > 0,01$). Отсутствие динамики свидетельствует о том, что сывороточный креатинин имеет «скрытый» период и не может быть идеальным ранним маркером острой почечной дисфункции.

3.6 Результаты исследования изменений концентраций мочевого NGAL на этапах исследования после проведенных бариатрических операций у пациентов с морбидным ожирением

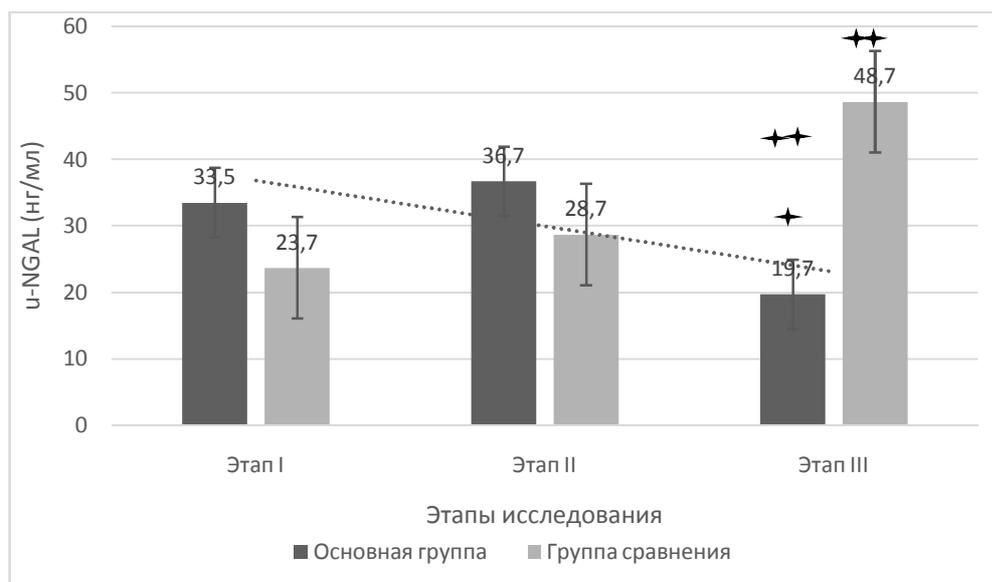
Для исследования влияний морбидного ожирения и выбранных методик послеоперационного обезболивания на почечную функцию, мы исследовали уровни u-NGAL на трех этапах: до операции (этап 1), 4–6 часов после операции (этап 2), через сутки (этап 3). В таблице 12 приведены полученные данные значений концентраций мочевого NGAL на выделенных этапах.

Таблица 12 – Динамика мочевого NGAL на этапах исследования после бариатрических операций у пациентов с морбидным ожирением

Показатели	Исследуемые группы					
	основная группа			группа сравнения		
	этап 1	этап 2	этап 3	этап 1	этап 2	этап 3
u-NGAL, нг/мл	33,5 [11,4; 61]	36,7 [9,1; 58,5]	19,7 [7,9; 49,4]*!	23,7 [12,8; 54,9]	28,7 [9,9; 54,8]	48,7 [14,1; 93,7]!
Примечания:						
1. * – статистически значимые различия между группами на данном этапе (непараметрический критерий Манна – Уитни, критические значения $U = 723$, при $p \leq 0,01$ и $U = 808$, при $p \leq 0,05$);						
2. ! – статистически значимые изменения в группе между этапами 3 и 1 (непараметрический критерий Уилкоксона, критические значения $T = 312$, при $p \leq 0,01$ и $T = 371$, при $p \leq 0,05$).						

Из таблицы 12 видно, что достоверных статистических различий на этапе 1 в представленных данных между группами нет (критерий Манна – Уитни, $U_{эмп} = 934,5$ при $p > 0,05$): основная группа – 33,5 [11,4; 61] нг/мл и группа сравнения – 23,7 [12,8; 54,9] нг/мл. На этапе 2 произошло незначительное повышение концентраций u-NGAL в основной группе, которое составило 36,7 [9,1; 58,5] нг/мл (увеличение на 9,5 %), а в группе сравнения повышение u-NGAL до 28,7 [9,9; 54,8] нг/мл (увеличение на 21 %). При этом, статистически значимых различий на этапе 2 между группами также не обнаружено ($U_{эмп} = 1004,5$ при $p > 0,05$). К этапу 3 подобная динамика в группе сравнения сохранилась, а в основной группе изменения имели обратный характер, в связи с чем, видимые различия в полученных данных стали более очевидны. К концу суток после оперативного вмешательства анализ концентраций u-NGAL выявил статистически значимые различия между группами ($U_{эмп} = 660$, при $p < 0,01$). В основной группе, вектор «до и после» лечения (непараметрический критерий Уилкоксона) был направлен в сторону снижения: нами были выявлены статистически достоверные различия между этапами 1 и 3 ($T_{эмп} = 244$, при $p < 0,01$), произошло снижение значений u-NGAL с 33,5 [11,4; 61] нг/мл до

19,7 [7,9; 49,4] нг/мл, что составило 41,2 %. В группе сравнения различия между этапами 1 и 3 также были статистически достоверны (Тэмп = 264, при $p < 0,01$), но направление вектора в сторону повышения показателя: продолжалась динамика увеличения значений u-NGALс 23,7 [12,8; 54,9] нг/мл до 48,7 [14,1; 93,7] нг/мл, что составило 105,5 %. Графически изменения динамики мочевого NGAL представлены на рисунке 11.



Примечания:

1. * – статистически значимые различия u-NGAL между группами на данном этапе (непараметрический критерий Манна – Уитни);
2. ** – статистически значимые изменения в группе между этапами 3 и 1 (непараметрический критерий Уилкоксона).

Рисунок 11 – Динамика мочевого NGAL на этапах исследования после бариатрических операций у пациентов с морбидным ожирением

3.7 Результаты исследования изменений концентрации креатининфосфокиназа в выделенных группах на этапах исследования

Для оценки риска острой почечной дисфункции у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций, мы изучили динамику концентраций КФК на этапах периоперационного периода. В таблице 13 приведены полученные

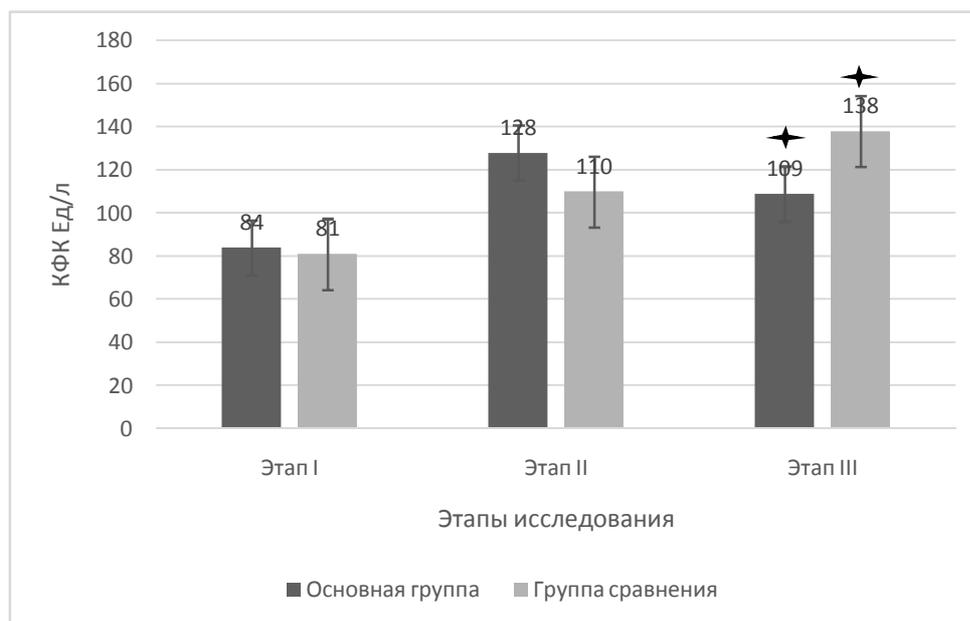
данные значений КФК и их изменения в выделенных группах на этапах исследования.

Таблица 13 – Динамика КФК в выделенных группах на этапах исследования

Показатели	Исследуемые группы					
	основная группа			группа сравнения		
	этап 1	этап 2	этап 3	этап 1	этап 2	этап 3
КФК, Ед/л	84 [62; 106]	128 [99; 177]	109 [80; 151]*	81 [59; 111]	110 [82; 140]	138 [102; 234]*
Примечание: * – статистически значимые изменения в сравнении с этапом 1 в данной группе (непараметрический критерий Уилкоксона, критические значения $T = 312$, при $p \leq 0,01$ и $T = 371$, при $p \leq 0,05$).						

Таблица 13 наглядно иллюстрирует ожидаемую динамику роста концентраций значений КФК после оперативного вмешательства в обеих группах. Используя критерий Уилкоксона, мы получили: в основной группе ($T_{эмп} = 128$, при $p < 0,01$), в группе сравнения ($T_{эмп} = 155,5$, при $p < 0,01$). При этом, на этапе 1 значения концентраций КФК статистических различий между группами не имели (критерий Манна – Уитни, $U_{эмп} = 975$ при $p > 0,05$). На этапе 2 произошел закономерный рост концентраций КФК в сравниваемых группах, причем в основной группе он был существенней: в основной группе с 84 [62; 106] Ед/л до 128 [99; 177] Ед/л, который составил 52,4 %, в группе сравнения с 81 [59; 111] Ед/л до 110 [82; 140] Ед/л, который составил 35,8 %, однако статистически значимых различий мы не обнаружили ($U_{эмп} = 859,5$ при $p > 0,05$). На этапе 3 в основной группе произошло снижение значений КФК в сравнении с этапом 2 на 14,8 % до 109 [80; 151] Ед/л, что не произошло в группе сравнения. Там, между этапами 2 и 3 произошел прирост значений концентраций КФК на 25,5 % с 110 [82; 140] Ед/л до 138 [102; 234] Ед/л. Тем не менее, статистических различий на этапе 3 между группами мы не обнаружили (критерий Манна – Уитни, $U_{эмп} = 736$ при $p > 0,01$). Графически изменения концентраций КФК на этапах исследования в выделенных группах после бариатрических операций

представлены на рисунке 12.



Примечание: * – статистически значимые изменения в сравнении с этапом I в данной группе (критерий Уилкоксона).

Рисунок 12 – Динамика КФК в выделенных группах на этапах исследования

3.8 Результаты исследования изменений концентраций провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) на этапах исследования после бариатрических операций

Для оценки иммунного ответа организма на операционный стресс, а также эффективность применяемых методик для купирования послеоперационного болевого синдрома, мы изучили динамику концентраций в крови ИЛ-1 и ИЛ-6 на выделенных этапах. Полученные данные отражены в таблице 14.

Таблица 14 – Значения цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) у пациентов в выделенных группах на этапах исследования

Показатели	Исследуемые группы					
	основная группа			группа сравнения		
	этап 1	этап 2	этап 3	этап 1	этап 2	этап 3
ИЛ-1, пг/мл	2,13 [1; 3]	2,06 [1,19; 3,5]	1,76 [1,11; 3,01]*	2,45 [1,76; 3,07]	2,65 [1,99; 3,1]	3,15 [2,27; 4,14]!
ИЛ-6, пг/мл	2,12 [1,21; 4,13]	7,58 [3,75; 20,1]	2,42 [2,01; 9,57]*!	1,77 [0,93; 2,96]	5,53 [2,73; 9,71]	10,47 [3,82; 21,1]!
Примечания:						
1. * – статистически значимое отличие значений концентраций провоспалительных цитокинов между группами на этапе 3 (непараметрический критерий Манна – Уитни, критические значения $U = 723$, при $p \leq 0,01$ и $U = 808$, при $p \leq 0,05$);						
2. ! – статистически значимое отличие значений в сравнении с этапом 1 (непараметрический критерий Уилкоксона, критические значения $T = 312$, при $p \leq 0,01$ и $T = 371$, при $p \leq 0,05$).						

Таблица 14 наглядно иллюстрирует, что значения провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) у пациентов с морбидным ожирением на этапе 1 не выходят за пределы референтных значений (основная группа: ИЛ-1 2,13 [1; 3] пг/мл, ИЛ-6 2,12 [1,21; 4,13] пг/мл; группа сравнения: ИЛ-1 2,45 [1,76; 3,07] пг/мл, ИЛ-6 1,77 [0,93; 2,96] пг/мл).

Повышение концентраций цитокинов в первые сутки в обеих группах после операции указывает на активацию провоспалительных процессов и закономерную реакцию организма на операционный стресс. В обеих группах к этапу 2 динамика значений концентраций ИЛ-1 была не существенна, а именно, снижение с 2,13 [1; 3] пг/мл до 2,06 [1,19; 3,5] пг/мл в основной группе, что составило 3,4 % и увеличение с 2,45 [1,76; 3,07] пг/мл до 2,65 [1,99; 3,1] пг/мл, рост составил 8,2 % в группе сравнения. Достоверных статистических различий между значениями концентраций ИЛ-1 между группами на этапах 1 и 2 мы не обнаружили (непараметрический критерий Манна – Уитни, $U_{эмп.} = 867,5$ и $U_{эмп.} = 865$, при $p > 0,05$ соответственно). К этапу 3 в группе сравнения продолжился рост

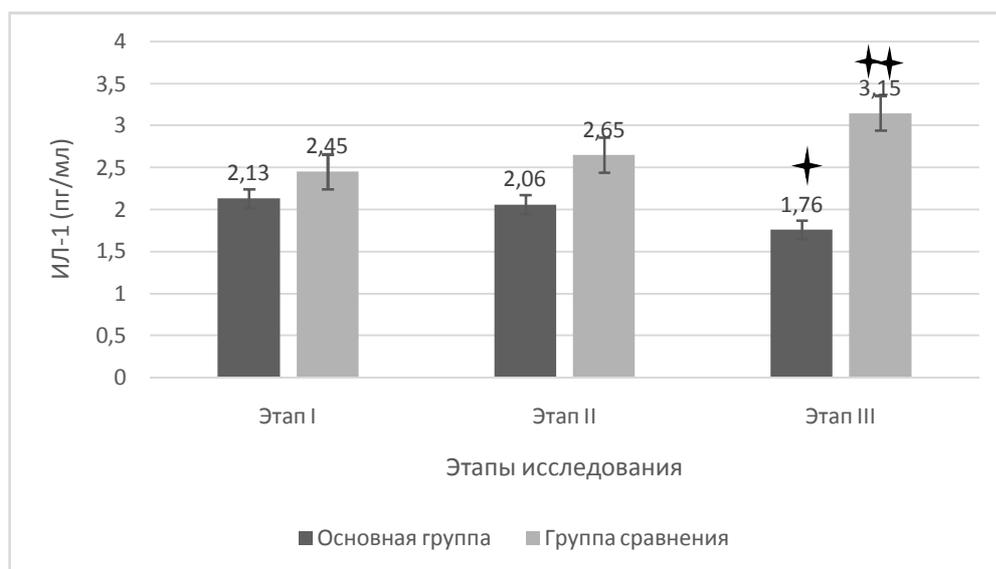
значений концентраций ИЛ-1 до 3,15 [2,27; 4,14] пг/мл, который составил 18,9 %. В основной группе через сутки после оперативного вмешательства произошло значительное снижение значений концентраций ИЛ-1, а именно, с 2,06 [1,19; 3,5] пг/мл до 1,76 [1,11; 3,01] пг/мл, которое составило 17 %. Кроме того, их уровень стал меньше значений ИЛ-1 на этапе 1 почти на 21 %. Анализ значений ИЛ-1 между группами на этапе 3 выявил статистически значимые различия ($U_{\text{эмп}} = 571,5$ при $p < 0,01$).

Схожую динамику продемонстрировал другой провоспалительный цитокин ИЛ-6. Достоверных межгрупповых различий в медианах значений концентраций ИЛ-6 на этапе 1 мы не обнаружили ($U_{\text{эмп}} = 849$ при $p > 0,05$). При этом, реакция организма на операционный стресс и активация провоспалительных процессов на этапе 2 была более существенной, особенно, в основной группе. На этапе 2 в основной группе произошло увеличение значений на 257 % с 2,12 [1,21; 4,13] пг/мл до 7,58 [3,75; 20,1] пг/мл, а в группе сравнения на 212 % с 1,77 [0,93; 2,96] пг/мл до 5,53 [2,73; 9,71] пг/мл. Значимых статистических межгрупповых различий на этапе 2 мы не обнаружили ($U_{\text{эмп}} = 811,5$ при $p > 0,05$). К этапу 3 в группе сравнения значения концентраций ИЛ-6 продолжили рост, который составил 491 % от исходных значений (1,77 [0,93; 2,96] пг/мл до 10,47 [3,82; 21,1] пг/мл). В основной группе инфузия дексметомидина и нефопама гидрохлорида на этапе 3 обеспечила лучшее блокирование провоспалительных процессов, а именно, снижение на 213 % при сравнении с этапом 2 (с 7,58 [3,75; 20,1] пг/мл до 2,42 [2,01; 9,57] пг/мл), а в сравнении с этапом 1 прирост составил 14 % (с 2,12 [1,21; 4,13] пг/мл до 2,42 [2,01; 9,57] пг/мл). При анализе данных на этапе 3 с помощью критерия Манна – Уитни выявлены статистически достоверные различия между исследуемыми группами ($U_{\text{эмп}} = 669,5$ при $p < 0,01$).

Используя критерий Уилкоксона для оценки динамики направленности по типу «до-после», применяемых методов обезболивания в послеоперационном периоде у пациентов с морбидным ожирением, выявлено: в основной группе статистически достоверные изменения только в медиане значений ИЛ-6

(Тэмп. = 134, при $p < 0,01$), а в группе сравнения достоверные изменения обнаружались как по ИЛ-1 (Тэмп. = 241,5, при $p < 0,01$), так и по ИЛ-6 (Тэмп. = 16, при $p < 0,01$).

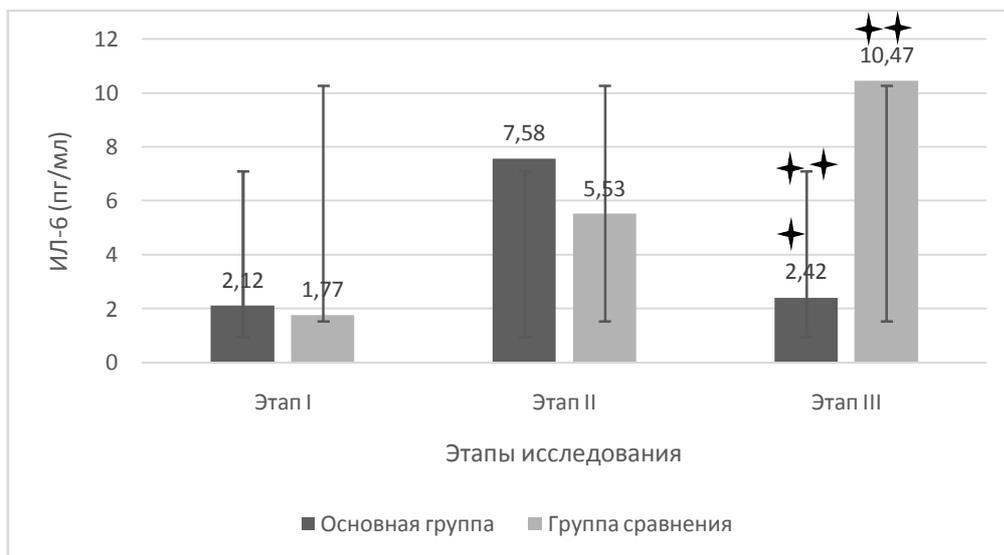
На рисунках 13 и 14 графически отображена динамика провоспалительных цитокинов ИЛ-1, ИЛ-6 в выделенных группах на этапах исследования.



Примечания:

1. * – статистически значимое отличие значений концентрации ИЛ-1 между группами на этапе 3 (критерий Манна – Уитни)
2. ** – статистически значимое отличие значений в сравнении с этапом I (критерий Уилкоксона).

Рисунок 13 – Динамика ИЛ-1 на этапах исследования в выделенных группах



Примечания:

1. * – статистически значимое отличие значений концентрации ИЛ-1 между группами на этапе 3 (критерий Манна – Уитни)
2. ** – статистически значимое отличие значений в сравнении с этапом I (критерий Уилкоксона).

Рисунок 14 – Динамика ИЛ-6 на этапах исследования в выделенных группах

3.9 Исследование корреляционных связей между ИМТ и КФК, ИМТ и NGAL, ИМТ и ИЛ-1, ИМТ и ИЛ-6, NGAL и КФК, NGAL и ИЛ-1, NGAL и ИЛ-6, КФК и ИЛ-1, КФК и ИЛ-6 у пациентов с морбидным ожирением на этапах периоперационного периода

Для статистического изучения связи между явлениями мы использовали непараметрический коэффициент ранговой корреляции Спирмена. Связь между признаками считали статистически значимой при $R_s \geq 0,5$. Корреляционному анализу в обеих группах подверглись следующие связи (ИМТ/NGAL, ИМТ/КФК, ИМТ/ИЛ-1, ИМТ/ИЛ-6, NGAL/ИЛ-1, NGAL/ИЛ-6, NGAL/КФК, КФК/ИЛ-1, КФК/ИЛ-6) на трех этапах периоперационного периода. В таблице 15 представлены расчетные данные коэффициента ранговой корреляции на этапах периоперационного периода.

Таблица 15 – Корреляционные связи между ИМТ/КФК, ИМТ/NGAL, ИМТ/ИЛ-1, ИМТ/ИЛ-6 в выделенных группах на этапах периоперационного периода

Связь признаков	Этапы исследования	Основная группа	Группа сравнения	Значение p
ИМТ/КФК	этап 1	$R_s = 0,132$	$R_s = 0,046$	$> 0,05$
	этап 2	$R_s = 0,189$	$R_s = 0,184$	$> 0,05$
	этап 3	$R_s = 0,283$	$R_s = 0,097$	$> 0,05$
ИМТ/NGAL	этап 1	$R_s = -0,008$	$R_s = 0,073$	$> 0,05$
	этап 2	$R_s = -0,203$	$R_s = -0,192$	$> 0,05$
	этап 3	$R_s = -0,059$	$R_s = -0,283$	$> 0,05$
ИМТ/ИЛ-1	этап 1	$R_s = 0,164$	$R_s = 0,121$	$> 0,05$
	этап 2	$R_s = -0,014$	$R_s = 0,222$	$> 0,05$
	этап 3	$R_s = -0,006$	$R_s = 0,074$	$> 0,05$
ИМТ/ИЛ-6	этап 1	$R_s = 0,227$	$R_s = 0,094$	$> 0,05$
	этап 2	$R_s = 0,171$	$R_s = 0,016$	$> 0,05$
	этап 3	$R_s = 0,288$	$R_s = -0,164$	$> 0,05$
NGAL/ИЛ-1	этап 1	$R_s = 0,115$	$R_s = 0,034$	$> 0,05$
	этап 2	$R_s = 0,139$	$R_s = 0,183$	$> 0,05$
	этап 3	$R_s = 0,229$	$R_s = 0,18$	$> 0,05$
NGAL/ИЛ-6	этап 1	$R_s = 0,255$	$R_s = 0,067$	$> 0,05$
	этап 2	$R_s = 0,171$	$R_s = 0,356$	$> 0,05$
	этап 3	$R_s = 0,058$	$R_s = 0,445$	$> 0,05$
NGAL/КФК	этап 1	$R_s = 0,148$	$R_s = -0,008$	$> 0,05$
	этап 2	$R_s = 0,201$	$R_s = -0,234$	$> 0,05$
	этап 3	$R_s = 0,049$	$R_s = -0,076$	$> 0,05$
КФК/ИЛ-1	этап 1	$R_s = 0,048$	$R_s = 0,155$	$> 0,05$
	этап 2	$R_s = 0,105$	$R_s = -0,143$	$> 0,05$
	этап 3	$R_s = -0,072$	$R_s = -0,09$	$> 0,05$
КФК/ИЛ-6	этап 1	$R_s = 0,241$	$R_s = -0,179$	$> 0,05$
	этап 2	$R_s = 0,266$	$R_s = 0,204$	$> 0,05$
	этап 3	$R_s = 0,325$	$R_s = 0,089$	$> 0,05$

Анализ полученных данных свидетельствует о том, что в обеих группах на всех этапах исследования отсутствовали корреляционные связи между

признаками, а именно, теснота связи либо очень слабая прямая, либо очень слабая обратная, за исключением слабой в группе сравнения в паре (NGAL/ИЛ-6).

ГЛАВА 4 ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный литературный обзор как отечественных, так и зарубежных источников показал, что ведение периоперационного периода у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций весьма трудная задача. По-прежнему остается малоизученной проблема послеоперационного обезболивания данной категории больных. С учетом патофизиологических особенностей пациентов с морбидным ожирением, использование наркотических анальгетиков у данной группы пациентов должно быть ограничено. Их применение, с одной стороны, ухудшает функцию внешнего дыхания и течение СОАС, с другой стороны, препятствует ранней активизации пациентов, провоцирует тошноту и рвоту в послеоперационном периоде, способствует позднему назначению энтерального питания и увеличению сроков госпитализации, что, в свою очередь, нарушает основные принципы современного направления в хирургии «Fast Track» [106]. В этой связи, основным содержанием данной работы было изучение эффективности альтернативных методик обезболивания, а именно, адренергических методов в комбинации с современным неопиоидным анальгетиком центрального действия нефопамом гидрохлоридом для купирования послеоперационного болевого синдрома у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций.

Общеизвестно отрицательное влияние операционного стресса и послеоперационного болевого синдрома на организм человека. Несмотря на полученные данные зарубежных исследователей [58; 81], иммунный ответ пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций остается изученным недостаточно, особенно в первые сутки после операции. Все это послужило поводом для изучения системной гемодинамики на этапах послеоперационного периода, а также динамики воспалительных реакций организма на операционный стресс на примере: С-реактивного белка, ИЛ-1, ИЛ-6, глюкозы.

В современной литературе [129] недостаточно освещена проблема острого почечного повреждения и способов его профилактики у пациентов с морбидным ожирением в бариатрической хирургии. Поэтому, в нашей работе мы постарались изучить динамику мочевого NGAL, как раннего маркера острой почечной дисфункции, в зависимости от способа купирования послеоперационного болевого синдрома.

В зависимости от методики послеоперационного обезболивания все пациенты были распределены в две группы. Основная группа (n = 45) с целью купирования болевого синдрома после оперативного вмешательства в/в методом титрования в течение суток проводилась инфузия дексметомидина гидрохлорида в дозе 0,8 мкг/кг/час (ИдМТ) в первый час после операции, затем 0,5 мкг/кг/час (ИдМТ) и инфузия нефопама гидрохлорида 20 мг в/в за 1 час через каждые 6 часов.

В группе сравнения (n = 45) использовался кеторолак трометамин внутривенно в дозе 30 мг, но не более 90 мг/сутки и промедол в дозе 20 мг в\м 2 раза в сутки.

Анестезиологическое пособие проводилось по единой методике, а именно, премедикация на операционном столе: фентанил, атропин, квамател. Для профилактики послеоперационной тошноты и рвоты использовалась комбинация дексаметазона и ондансетрона. Для индукции использовали пропофол. Анестезия севофлюраном по полузакрытому контуру со скоростью газотока 2л/мин. Анальгезия на этапах операции осуществлялась дробным введением фентанила. Миорелаксантом выбора был рокурония бромид, а на этапе интубации сукцинилхолин. Упреждающая анальгезия в\в трамадол 100 мг за 10 минут до конца оперативного вмешательства. Экстубация трахеи осуществлялась на операционном столе после восстановления сознания, адекватного самостоятельного дыхания, санации ротовой полости и трахеобронхиального дерева, индекса TOF $\geq 0,9$.

Средний возраст больных в основной группе и в группе сравнения составили 40 [34; 47] лет и 42 [31; 46] года соответственно. Индекс массы тела в

основной группе составил 47,3 [45; 56,5] кг/м², а в группе сравнения 44,5 [41,9; 48,3] кг/м². Превалирующие сопутствующие патологии в основной группе и группе сравнения распределились следующим образом: гипертоническая болезнь 66,7 % и 64,4 %, варикозная болезнь вен нижних конечностей 44,4 % и 40 %, стеатогепатоз 24,4 % и 35,6 % и СОАС 35,6 % и 17,8 % соответственно. Ввиду того, что сахарный диабет является самостоятельной причиной нефропатий независимо от ИМТ, пациенты с нарушением углеводного обмена были исключены из исследования.

Всем пациентам регистрировались параметры внешнего дыхания (ЧДД, SaO₂), системной гемодинамики, а именно, ЧСС, не инвазивное АД (систолическое, диастолическое, среднее) на этапах: этап 1 – 6 часов после операции, этап 2 – через 12 часов после операции и этап 3 – через сутки после операции. Контроль NGAL, провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6), глюкозы, С-реактивного белка, КФК, креатинина осуществлялся у всех пациентов на 3 этапах: этап 1 – до операции, этап 2 – через 4–6 часов после операции и этап 3 – через сутки после операции. Для оценки субъективного болевого синдрома после операции использовалась 10-бальная числовая рейтинговая шкала боли на этапах: этап 1 – 6 часов после операции, этап 2 – через 12 часов после операции и этап 3 – через сутки после операции.

Наблюдение за течением послеоперационного периода в выделенных группах позволило нам выявить достоверные отличия его протекания. Основная группа показала лучшие результаты практически по всем показателям. Показатели системной гемодинамики в основной группе показали свою стабильность на всех этапах послеоперационного периода и имели тенденцию снижения медианы значений АД (систолического, диастолического, среднего) и ЧСС от этапа к этапу. В группе сравнения отмечалась схожая динамика, однако медианы значения были достоверно выше ($p < 0,01$), чем в основной группе. Исключением было только АД диастолическое на этапе 3, где достоверных отличий мы не обнаружили ($p > 0,05$). Полученные данные позволяют утверждать, что комбинация агониста альфа 2-адренорецепторов дексмедетомедина и

ненаркотического анальгетика центрального типа нефопама гидрохлорида обладают синергизмом по анальгетическому эффекту и нивелируют симпатомиметическую активность адреналина. Качество анальгезии промедолом и кеторолаком было хуже, вероятнее за счет скрытого периода, характерного для НПВС.

Интенсивность болевого синдрома при использовании комбинации дексметомедина и нефопама гидрохлорида у пациентов с морбидным ожирением достоверно ниже, чем в группе сравнения на этапе 1 и 2 ($p < 0,01$). Схожие данные получили [71], которые исследовали влияние инфузии дексметомедина на уровень болевого синдрома после бариатрических операций и расход наркотических средств для послеоперационного обезболивания. Через сутки после операции интенсивность болевого синдрома в основной группе и группе сравнения была сопоставима и составила, соответственно, 2 [2; 2] балла и 2 [2; 3] балла ($p > 0,05$).

Исследование параметров внешнего дыхания (ЧДД, SaO₂) показало, что инфузии дексметомидина и нефопама гидрохлорида практически не обладали депрессией дыхания у пациентов с ожирением после бариатрических операций. Полученные нами данные не противоречили результатам зарубежных исследователей [37]. Показатели SaO₂ были статистически выше в основной группе ($p < 0,01$). Учитывая то, что инфузии дексметомидина и нефопама гидрохлорида обладали лучшей ноцицептивной защитой с одной стороны, а селективный агонист α -2-адренорецепторов обладал существенным седативным эффектом с другой стороны, обеспечивающим комфортное психоэмоциональное состояние пациентов, мы получили статистически достоверные различия в медианах ЧДД ($p < 0,01$).

Исследование уровня креатинина не выявило каких-либо достоверных различий между группами на этапах исследования ($p > 0,05$). Более того, не наблюдалось динамики концентраций креатинина между этапами периоперационного периода внутри групп. Схожие результаты были получены в исследовании [129]. Это позволило сделать вывод, что уровень сывороточного

креатинина мало информативен в первые сутки послеоперационного периода.

Сравнительный межгрупповой анализ уровня глюкозы плазмы, как одного из маркеров стресс-ответа организма на этапах периоперационного периода, показал ожидаемую динамику, а именно, максимальные значения зарегистрированы спустя 4–6 часов после операции, которые в основной группе составили 7,6 [6,8;8,1] ммоль/л, а в группе сравнения 7,4 [6,6;8,5] ммоль/л. К концу суток после операции отмечается постепенное снижение медианы значений глюкозы как в основной группе до 7,0 [5,9; 7,8] ммоль/л, так и в группе сравнения до 6,2 [5,4; 8,0] ммоль/л. Достоверных отличий между группами на этапах исследования мы не обнаружили ($p > 0,05$). Рост медианы значений глюкозы на этапе 3, по сравнению с этапом 1, в основной группе составил 27,3 %, а в группе сравнения 24 %. При этом достоверных отличий в отражении динамики «до-после» между этапами 1 и 3 не выявлено ($p > 0,05$). Таким образом, динамика изменений гликемии доказывает невысокую специфичность этого маркера стресс-ответа для оценки эффективности обезболивания в периоперационном периоде.

Сравнительный межгрупповой анализ величин уровня С-реактивного белка с целью оценки эффективности послеоперационного обезболивания и степени активности цитокинового каскада на этапе 1 показал, что в обеих группах показатели не выходили за пределы физиологической нормы. Динамики медиан значений на этапе 2 не обнаружено. Через сутки после операции произошел достоверный подъем концентраций С-реактивного белка в основной группе на 180 %, а группе сравнения на 120 % ($p < 0,01$). Таким образом, прирост концентраций С-реактивного белка в группе сравнения был ниже на 60 %, что обусловлено противовоспалительным эффектом НПВС. Учитывая отсутствие достоверных различий между группами на этапе 3 ($p > 0,05$), сочетанное использование дексметомедина/нефопам гидрохлорида и кеторолака трометамин/промедол, за счет синергизма эффектов, проявили одинаковую ноцицептивную и противовоспалительную эффективность организма на операционную травму.

Анализ связи ИМТ/КФК не выявил зависимости в выделенных группах на

этапах периоперационного периода ($p > 0,05$). Динамика уровня КФК закономерна и обусловлена травмой скелетной мускулатуры. В основной группе к этапу 3 достоверный рост составил 30 % ($p < 0,01$). В группе сравнения рост медиан КФК к 3 этапу был более существенней и составил 70 % ($p < 0,01$). При этом, разница медиан на этапе 3 между группами составила 43 %, однако, достоверных отличий мы не обнаружили ($p > 0,05$). Несмотря на отсутствие достоверных различий в медиане значений между группами на этапе 3, отмечается тенденция к более стабильным концентрациям КФК в основной группе, чем в группе кеторолак трометамин и промедол. Таким образом, можно предположить, что инфузия дексмететомидина способствует профилактике острого почечного повреждения у пациентов с ожирением после бариатрических операций.

При анализе зависимостей между ИМТ/NGAL у пациентов с морбидным ожирением, в выделенных группах на этапах периоперационного периода, корреляционных связей мы не обнаружили ($p > 0,05$). Полученные нами данные не отличались от выполненных исследовательских работ зарубежных авторов [129]. Аналогичные выводы получены и у детей с ожирением [168]. Однако, при наличии инсулинорезистентности и сахарного диабета 2-го типа (Wang Y. et al., 2007) обнаружили корреляционную связь между ИМТ/NGAL, объясняя это хроническим воспалением на фоне метаболического синдрома. На этапах исследования концентрации NGAL в зависимости от способа обезболивания, в послеоперационном периоде в группах продемонстрировали противоположную друг другу динамику. В основной группе на этапе 2 отмечалось некоторое увеличение концентраций NGAL на 9,5 %, а к этапу 3 произошло статистически достоверное снижение уровней NGAL на 41,2 % ($p < 0,01$). Таким образом, в данной ситуации реализуется нефропротективное действие дексмететомидина, механизм которого до конца не известен. Снижение концентраций NGAL в основной группе, на наш взгляд, имеет несколько механизмов. Во-первых, инфузия дексмететомидина приводит к подавлению ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, повышению скорости клубочковой фильтрации,

повышению экскреции натрия и воды. Данные механизмы описаны в работах [34; 170]. Во-вторых, на фоне инфузии дексмететомидина происходит активация фосфатидил-инозитол-3-киназы (PI3K) через α -2-адренорецепторы, что, в свою очередь, приводит к стимулированию антиапоптотических белков (BCL-x1, BCL-2). Стимуляция этих белков способствует подавлению воспалительных процессов, связанных с высокомолекулярными белками группы В-1 (HMGB-1), толл-подобными рецепторами 4 (TLR4), а также блокировке фосфорилирования цитоплазматической тирозин-киназы JAK 2 (Янус-киназы) и сигнального белка STAT3 (сигнальный трансдуктор и активатор транскрипции). Данные молекулярные механизмы подтверждены в работах [36; 98]. В группе сравнения на фоне использования НПВС и промедола на этапе 2 прирост медиан NGAL составил 21 %, а к этапу 3 достоверно увеличился на 105,5 % ($p > 0,01$). Несмотря на то, что уровень медиан значений NGAL в этой группе не превышал референтных значений, их статистически достоверное отличие свидетельствует о потенциальном нефротоксичном эффекте НПВС.

Наблюдая за динамикой провоспалительных цитокинов, мы не обнаружили корреляционных связей между ИМТ и уровнями ИЛ-1, ИЛ-6 ($p > 0,05$). Более того, концентрации провоспалительных цитокинов на дооперационном этапе не выходили за пределы референсных значений. Полученные нами результаты, не совпадают с данными зарубежных источников [120; 141], в которых авторы указывают на наличие семикратного превышения уровня циркулирующего ИЛ-1, у пациентов с ожирением, в сравнении с пациентами без него. По результатам исследования [118] о концентрациях ИЛ-6, авторы также свидетельствуют о наличии прямой их связи с ожирением, инсулинрезистентностью и сахарным диабетом 2 типа. В исследовательской работе, посвященной взаимосвязи между ожирением, воспалением и болевым синдромом после тотального эндопротезирования тазобедренного сустава (Motaghedi R. et al., 2014) [4], не обнаружили зависимости между ожирением и провоспалительными цитокинами. После проведенных бариатрических операций в нашем исследовании в обеих группах произошла активация провоспалительных процессов, но в основной

группе степень их выраженности была значительно меньше. Уровень ИЛ-1 к этапу 3 в основной группе уменьшился по сравнению с дооперационным на 17,4 %, а в группе сравнения увеличился почти на 28,6 %. Динамика роста уровня ИЛ-6 к этапу 3 в группе сравнения была на 474 % больше, нежели в группе дексмететомедина и нефопама гидрохлорида. Провоспалительным цитокинам, особенно ИЛ-6, принадлежит ведущая роль в координации воспалительных процессов при остром почечном повреждении. Имеются сообщения [90], которые указывают, что при системном дефиците ИЛ-6 повышается устойчивость почек к повреждающему действию. В нашем исследовании динамика цитокинов указывает на то, что инфузия дексмететомидина обладает лучшей противовоспалительной активностью ($p < 0,01$) за счет уменьшения цитокинового ответа организма на операционный стресс, тем самым реализует холинергический противовоспалительный механизм, описанный в работах [68].

Корреляционные связи в парах (NGAL/ИЛ-1; NGAL/ИЛ-6; NGAL/КФК; КФК/ИЛ-1; КФК/ИЛ-6) не достигали уровня статистической значимости ($p > 0,05$).

Клинический пример № 1:

Пациентка К., 39 лет. Рост 157 см, вес 153 кг. Диагноз: Морбидное ожирение, ИМТ 62,1 кг/м². ИдМТ = 49,8 кг (метод Devine В. J.). Проведен полный комплекс предоперационного обследования. Выявлена сопутствующая патология: Артериальная гипертензия II степени, риск 3, варикозная болезнь вен нижних конечностей. Профилактика тромбоэмболических осложнений: эластическая компрессия вен нижних конечностей, п/к фраксипарин 0,6 мл за 12 часов до операции. Выполнена операция лапароскопическая SLEEVE-резекция желудка. Длительность операции 75 минут. Анестезиологическое пособие: премедикация (дексаметазон 4 мг, ондансетрон 4 мг, фентанил 100 мкг, атропин 1,0, квамател 20 мг), преоксигенация 100 % кислородом в течение 2 минут. Вводный наркоз: пропофол 1 % – 200 мг. Интубация трахеи (в положении HELP) на фоне в/в введения листенона 200 мг с первой попытки (2 степень по классификации Кормака – Лихена при прямой ларингоскопии). ИВЛ в режиме IPPV с ДО 550 ml,

РЕЕР-8, F11-14 в минуту (нормокапния). Анестезия: низкопоточная анестезия севофлюраном по полузакрытому контуру со скоростью газотока 2 л/мин, FiO₂ 55 %. Миорелаксация: эсмерон в\в 40 мг, через 30 минут 10 мг. Обезболивание: в\в фентанил 6,0 (дробно). В\в капельно: р-р Рингера 2 500 мл. Антибиотикотерапия: в\в аугментин 1,2 г. Упреждающая анальгезия: в\в трамадол 100 мг за 10 минут до конца операции. В таблице 16 представлены данные интраоперационного мониторинга показателей системной гемодинамики у пациентки К.

Таблица 16 – Интраоперационные показатели системной гемодинамики на этапах оперативного лечения

Показатели	До интубации	После интубации	После наложения пневмоперитонеума	После основного этапа	После экстубации
АД	141/100	134/56	145/101	128/70	138/89
ЧСС	71	79	75	76	90
АД среднее	127	108	130	108	121

Экстубация на операционном столе после восстановления сознания, адекватного самостоятельного дыхания, санации ротовой полости и трахеобронхиального дерева, индекс TOF $\geq 0,9$. Уровень болевого синдрома после экстубации 2 балла (ЧШБ). В ОРИИТ с первых часов наблюдения: инфузия нефопама гидрохлорида 20 мг в течение 1 часа через каждые 6 часов, инфузия дексмедетомидина со скоростью 10 мл/час (0,8 мкг/кг/час ИдМТ) в течение 1 часа, затем 6 мл/час (0,5мкг/кг/час ИдМТ) непрерывно в течение суток. На протяжении всего исследования производился контроль уровня возбуждения – седации по шкале Richmond. Достигнут целевой уровень седации – минус 2 балла. В течение первых суток послеоперационного периода 3 сеанса неинвазивной ИВЛ по 30–40 минут с целью профилактики гиповентиляционного синдрома. Активизация пациентки произведена через 6 часов после операции. Инфузионная терапия кристаллоидами 3 000 мл/сутки, продолжена профилактика ТЭЛА

фраксипарином по 0,6 мл подкожно через каждые 12 часов, гастропротекция, антибиотикотерапия. Диурез за сутки наблюдения составил 1 700 мл. В таблице 17 представлены данные системной гемодинамики, параметров внешнего дыхания, а также балльная оценка болевого синдрома у пациентки К. на этапах послеоперационного периода.

Таблица 17 – Результаты параметров системной гемодинамики, внешнего дыхания и уровня болевого синдрома у пациентки К. на этапах послеоперационного периода

Критерий	Результат		
	этап 1	этап 2	этап 3
Артериальное давление (мм рт. ст.)	141/100	135/91	129/90
ЧСС (в мин)	71	77	70
Кол-во баллов (ЧШБ)	3	2	2
ЧДД (в мин)	19	18	18
SaO ₂ (%)	97	98	98

На 3-х этапах периоперационного периода у пациентки К. были исследованы уровни КФК, NGAL, креатинина, маркеры иммунного ответа организма на операционный стресс. Полученные данные представлены в таблице 18.

Таблица 18 – Результаты ИЛ-1, ИЛ-6, КФК, NGAL, креатинина, глюкозы, С-РБ у пациентки К. на этапах периоперационного периода

Критерий	Результат		
	этап 1	этап 2	этап 3
КФК (Ед/л)	115	401	288
Креатинин (мкмоль/л)	63	71	51
С-РБ (мг/л)	3	11	8

Продолжение таблицы 18

Критерий	Результат		
	этап 1	этап 2	этап 3
NGAL (нг/мл)	70	68,4	51,3
Глюкоза (ммоль/л)	6	6,8	5,9
ИЛ-1 (пг/мл)	2,35	4,75	4,1
ИЛ-6 (пг/мл)	9	20,1	13,1

Результатами послеоперационного обезболивания пациентка была удовлетворена, послеоперационный период гладкий. Пациентка К. выписана из стационара на 7 сутки после операции.

Клинический пример № 2:

Пациент З. 37 лет. Рост 180 см, вес 192 кг. Диагноз: морбидное ожирение, ИМТ 58,6 кг/м². Сопутствующая патология: Артериальная гипертензия III стадии, риск 4. ХСН II ФК, НК I. СОАС тяжелой степени. ХОБЛ II, эмфизематозный вариант, легкое течение, пневмосклероз. ИдМТ = 75 кг (метод Devine B. J.). С целью снижения массы тела выполнена лапароскопическая SLEEVE-резекция желудка. Длительность оперативного пособия 65 минут. Перед оперативным вмешательством для нормализации параметров внешнего дыхания проведены 3 сеанса ночной CPAP-терапии. Профилактика ТЭЛА: фраксипарин 0,6 мл п/к за 12 часов до операции, эластическая компрессия вен нижних конечностей. Премедикация: в/в фентанил 100 мкг, квамател 20 мг, атропин 0,1 % – 1,0 мл, ондансетрон 4 мг, дексаметазон 4 мг, аугментин 1,2 гр. Вводный наркоз: в/в пропофол 200 мг. Интубация трахеи (в положении HELP) на фоне преоксигенации и в/в введения листенона 250 мг с первой попытки, атравматично. Классификация Кормака – Лихена при прямой ларингоскопии 3 класс. Анестезия: низкопоточная анестезия севофлюраном по полузакрытому контуру со скоростью газотока 2л/мин, FiO₂ 50 %. Обезболивание: в/в фентанил 6,0 мл. ИВЛ с ДО 710 мл, РЕЕР-9, F12-14 в мин (нормокапния). Миорелаксация: в/в эсмерон 50 мг, через 30 минут 10 мг. Инфузионная терапия: р-р Рингера 3 000мл. Упреждающая анальгезия за 10 минут до конца операции: в/в трамадол

100 мг. После экстубации уровень болевого синдрома 3 балла (ЧШБ). В интраоперационном периоде проводился обязательный контроль показателей центральной гемодинамики, которые отражены в таблице 19.

Таблица 19 – Интраоперационные показатели системной гемодинамики на этапах оперативного лечения

Показатели	До интубации	После интубации	После наложения пневмоперитонеума	После основного этапа	После экстубации
АД	134/91	161/111	145/99	117/66	144/95
ЧСС	88	96	85	66	93
АД среднее	119	144	129	100	127

В ОРИИТ: инфузия нефопама гидрохлорида 20 мг в течение 1 часа каждые 6 часов, постоянная инфузия дексметомидина 15 мл/час (0,8мкг/кг/час ИдМТ) в течение 1 часа, в последующем на протяжении первых суток послеоперационного периода 9 мл/час (0,5 мкг/кг/час ИдМТ). Проводился контроль возбуждения-седации по шкале Richmond. Достигнут целевой уровень: – 2 балла. В послеоперационном периоде продолжена антибактериальная терапия, гастропротекторы, профилактика ТЭЛА (фраксипарин по 0,6 мл каждые 12 часов), 3 сеанса СРАР-терапии. Пациент активизирован спустя 6 часов после оперативного вмешательства. Инфузионная терапия за сутки составила 4 000 мл р-р Рингера. Диурез за сутки составил 2 100 мл. В таблице 20 представлены данные системной гемодинамики, параметров внешнего дыхания и балльная оценка болевого синдрома у пациента 3. на этапах послеоперационного периода.

Таблица 20 – Результаты артериального давления, ЧСС, параметров внешнего дыхания и уровня болевого синдрома у пациента 3. на этапах наблюдения

Критерий	Результат		
	этап 1	этап 2	этап 3
Артериальное давление (мм рт. ст.)	134/91	128/82	130/65
ЧСС (в мин)	88	87	90
Кол-во баллов (ЧШБ)	3	3	2
ЧДД (в мин)	21	20	18
SaO ₂ (%)	95	95	97

На этапах периоперационного периода у пациента 3. были исследованы ИЛ-1, ИЛ-6, глюкоза, С-РБ, креатинин, КФК, NGAL. Полученные данные представлены в таблицы 21.

Таблица 21 – Результаты исследования ИЛ-1, ИЛ-6, глюкоза, С-РБ, креатинин, КФК, NGAL у пациента 3. на операционный стресс на этапах периоперационного периода

Критерий	Результат		
	этап 1	этап 2	этап 3
КФК (Ед/л)	95	189	136
Креатинин (мкмоль/л)	64	66	56
С-РБ (мг/л)	3	3	4
NGAL (нг/мл)	27,9	2,9	7,9
Глюкоза (ммоль/л)	4,5	13,5	6
ИЛ-1 (пг/мл)	1,43	1,19	0,71
ИЛ-6 (пг/мл)	1,21	2,27	2,42

Результатами послеоперационного обезболивания пациент 3. был удовлетворен, послеоперационный период гладкий. Выписан из стационара на 8 день после операции.

На основании проведенного статистического анализа 90 пациентов нами разработан алгоритм периоперационного ведения пациентов с морбидным

ожирением в бариатрической хирургии, который представлен на рисунке 15.

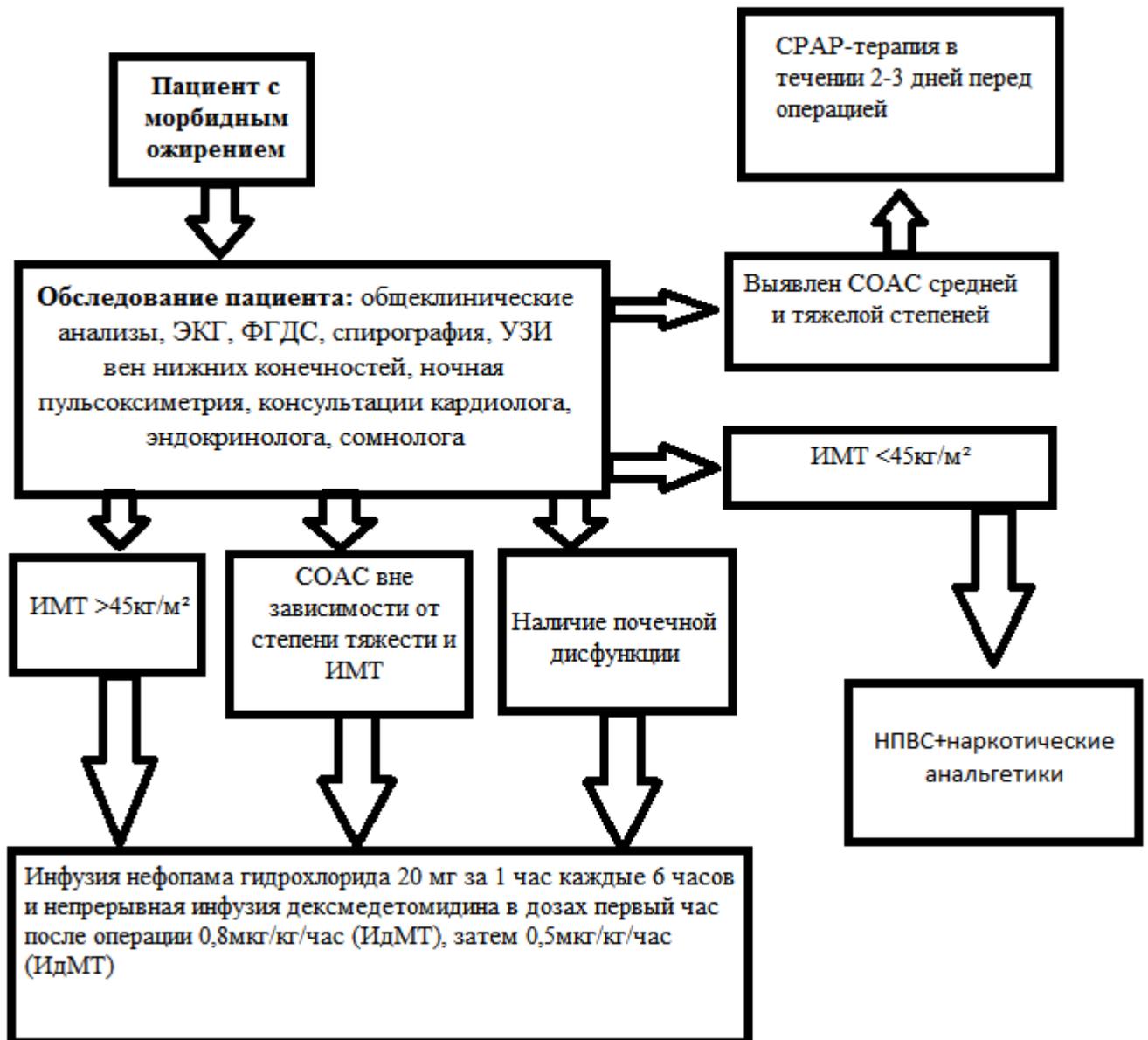


Рисунок 15 – Алгоритм периоперационного ведения пациентов с морбидным ожирением в бариатрической хирургии

ВЫВОДЫ

1. Использование агониста альфа 2-адренорецепторов дексметомедина и неопиоидного анальгетика центрального типа нефопама гидрохлорида снижает выраженность реакций иммунной системы организма и его стресс-ответ в послеоперационном периоде после бариатрических операций у пациентов с морбидным ожирением. Динамика ИЛ-1, ИЛ-6 свидетельствует о более выраженном антиинфективном и противовоспалительном эффекте дексметомедина и нефопама гидрохлорида. Динамика С-реактивного белка через сутки после операции достоверно увеличилась в обеих группах ($p < 0,01$), но в группе сравнения была ниже на 60 %, чем в основной группе, за счет противовоспалительного эффекта кеторолака трометамин. Медианы концентраций глюкозы не имели статистического значения, как маркера стресс-ответа у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций.

2. Использование для послеоперационного обезболивания комбинации дексметомедина и нефопама гидрохлорида обеспечивает более стабильные показатели системной гемодинамики на этапах 6 часов и через 12 часов после операции. Используемая комбинация обеспечивает большую удовлетворенность пациентов качеством обезболивания согласно числовой рейтинговой шкале боли, а именно: в основной группе спустя 6 часов после операции количество баллов 3 [2; 4], а в группе сравнения на схожем этапе 4 [4; 5] балла. Через 12 часов в основной группе 2 [2; 3] балла, в группе сравнения 3 [2; 4] балла.

3. Анальгетический и седативный эффект дексметомедина обеспечивал психоэмоциональный комфорт пациентов и не вызывал депрессию дыхания, в связи с чем, медианы значений ЧДД в основной группе были ближе к нормальным значениям и статистически значимо отличались от группы сравнения ($p < 0,01$). В группах показатели SaO_2 имели одинаковый вектор к концу суток после операции. При этом в группе сравнения наркотический анальгетик способствовал депрессии дыхания, что привело к статистически значимым различиям в медианах значений SaO_2 между группами на каждом из

сравниваемых этапов ($p < 0,01$).

4. Динамика роста уровня КФК от этапа к этапу свидетельствует о риске острого почечного повреждения у пациентов с морбидным ожирением в бариатрической хирургии. При этом более стабильные показатели концентраций КФК зафиксированы в основной группе. Динамика уровней NGAL убедительно свидетельствует о комплексном нефропротективном эффекте дексметомедина у пациентов с морбидным ожирением в бариатрической хирургии (снижение уровня NGAL на 41,2 % в основной группе и увеличение на 105,5 % в группе сравнения к концу первых суток послеоперационного периода). Не выявлены корреляционные взаимосвязи между ИМТ/КФК, ИМТ/NGAL, КФК/NGAL.

5. Разработан алгоритм «Периоперационного ведения пациентов с морбидным ожирением в бариатрической хирургии», который позволяет эффективно (по данным ЧШБ) и безопасно (устранение риска острого почечного повреждения) осуществлять периоперационное ведение пациентов с морбидным ожирением в бариатрической хирургии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с ИМТ ≥ 45 кг/м² предложенная методика послеоперационного обезболивания, основанная на инфузии дексметомедина в дозе 0,8 мкг/кг/час ИдМТ в течение 1-го часа послеоперационного периода, в последующем в дозе 0,5 мкг/кг/час ИдМТ и нефопама гидрохлорида 80 мг/сутки более предпочтительней, чем нестероидные противовоспалительные препараты и наркотические анальгетики.

2. Для профилактики и снижения риска острого почечного повреждения в бариатрической хирургии необходимо использование агониста альфа 2-адренорецепторов дексметомедина в схеме послеоперационного обезболивания.

3. Методика использования кеторолака трометамин и наркотического анальгетика нежелательна у пациентов с риском почечного повреждения и синдромом обструктивного апноэ во сне.

4. Для периоперационной оценки риска острого почечного повреждения у пациентов с морбидным ожирением в бариатрической хирургии рекомендуется определение креатининфосфокиназа, u-NGAL.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДГ	антидиуретический гормон
ВОЗ	Всемирная организация здравоохранения
ГАМК	γ -аминомасляная кислота
ИдМТ	идеальная масса тела
ИЛ	интерлейкин
ИМТ	индекс массы тела
КФК	креатининфосфокиназа
НПВС	нестероидные противовоспалительные препараты
ОПП	острое почечное повреждение
СОАС	синдром обструктивного апноэ во сне
С-РБ	С-реактивный белок
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ФВД	функция внешнего дыхания
ЦНС	центральная нервная система
ЦОГ	циклооксигеназа
ЧДД	частота дыхательных движений
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЧШБ	числовая рейтинговая шкала боли
NGAL	липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой
SaO ₂	сатурация
u-NGAL	липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, определяемый в моче
α 2-AP	α 2-адренорецепторы

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Аметов, А. С. Новая возможность достижения цели лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа / А. С. Аметов, Е. В. Карпова // Русский медицинский журнал. – 2008. – Т. 16, № 28. – С. 2–6.
2. Баландин, В. В. Первый опыт безопиоидной анестезии/анальгезии и седации на основе дексмедетомидина при онкологических операциях на голове и шее у больных с «трудными» дыхательными путями // В. В. Баландин, Е. С. Горобец // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 10, № 5. – С. 9–12.
3. Бутрова, С. А. Современные аспекты терапии ожирения / С. А. Бутрова, М. А. Берковская // Поликлиника. – 2012. – № 5. – С. 24–26.
4. Еременко, А. А. Комбинация кетопрофена и нефопам для обеспечения послеоперационного обезболивания с минимальным потреблением наркотических анальгетиков у кардиохирургических больных / А. А. Еременко, Л. С. Сорокина, М. В. Павлов // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – № 5. – С. 11–15.
5. Кальви, Т. Фармакология для анестезиолога / Т. Кальви, Н. Уильямс. – М., 2007. – 180 с.
6. Камышников, В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник : в 2 т. Т. 1 / В. С. Камышников. – 2-е изд. – Мн. : Интерпрессервис, 2003. – 495 с., ил.
7. Камышников, В. С. Клинико-биохимическая лабораторная диагностика: Справочник : в 2 т. Т. 2 / В. С. Камышников. – 2-е изд. – Мн. : Интерпрессервис, 2003. – 463 с., ил.
8. Козлов, И. А. Агонист $\alpha 2$ -адренорецепторов дексмедетомидин в парктике современной седации / И. А. Козлов // Общая реаниматология. – 2013. – Т. 9, № 2. – С. 58–59.
9. Комшилова, К. А. Ожирение и неалкогольная жировая болезнь печени / К. А. Комшилова, Е. А. Трошина // Лечение и профилактика. – 2012. – № 1. – С. 99–108.

10. Место Кеторолака в терапии острых болевых синдромов на догоспитальном этапе / А. Л. Верткин [и др.] // Врач скорой помощи. – 2006. – № 6. – С. 1–6.
11. Насонов, Е. Л. Нестероидные противовоспалительные препараты (Перспективы применения в медицине) / Е. Л. Насонов. – М., 2000. – 262 с.
12. Насонова, В. А. Клиническая оценка нестероидных противовоспалительных препаратов в конце XX века / В. А. Насонова. – М., 2000. – С. 123–126.
13. Неймарк, М. И. Особенности анестезиологического обеспечения при ожирении (Лекция I) / М. И. Неймарк, Р. В. Киселев, Е. С. Плотников // Медицина неотложных ситуаций. – 2012. – № 2 (41). – С. 16–22.
14. Перцева, Т. А. Астма и ожирение: какова взаимосвязь / Т. А. Перцева, Н. П. Нудьга // Украин. пульмонол. журн. – 2011. – № 1. – С. 61–64.
15. Сравнительная характеристика ненаркотических анальгетиков, используемых в челюстно-лицевой хирургии / А. А. Тимофеев [и др.] // Стоматолог-практик. – 2012. – № 2. – С. 48–51.
16. Усенко, Л. В. Концепция антиноцицептивного обезболивания / Л. В. Усенко, Г. А. Шифрин. – К. : Здоров'я, 1993. – 192 с.
17. Фармакология ноцицепции / А. Ю. Зайцев [и др.] // Анестезиол. и реаниматол. – 2009. – № 4. – С. 66–69.
18. Шандра, А. А. Киндлинг и эпилептическая активность / А. А. Шандра, Л. С. Годлевский, А. И. Брусенцов. – Одесса : Астропринт, 1999. – 275 с.
19. Шишкина, Г. Т. Подтип-специфические клинически важные эффекты альфа 2-адренорецепторов / Г. Т. Шишкина, Н. Н. Дыгало // Успехи физиол. наук. – 2002. – Т. 33, № 2. – С. 30–40.
20. Эпштейн, С. Л. Периоперационное анестезиологическое обеспечение больных с морбидным ожирением / С. Л. Эпштейн // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2012. – Том 6, № 3. – С. 5–27.
21. Яшина, Л. А. Бронхиальная астма у больных с ожирением – особый фенотип заболевания / Л. А. Яшина, С. Г. Ищук // Астма та алергія. – 2011. – № 4.

– С. 46–49.

22. Яшина, Л. А. Избыточная масса тела, ожирение и патология легких: взгляд пульмонолога / Л. А. Яшина // Здоров'я України. – 2011. – Т. 2, № 14. – С. 14–15.

23. A comparative study on the clinical and polysomnographic pattern of obstructive sleep apnea among obese and non-obese subjects / R. Garg [et al.] // *Ann. Thorac. Med.* – 2012. Vol. 7 (1). – P. 26–30.

24. A comparison of intrathecal dexmedetomidine, clonidine, and fentanyl as adjuvants to hyperbaric bupivacaine for lower limb surgery: A double blind controlled study / V. Mahendru [et al.] // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 29. – P. 496–502.

25. A prospective study on inflammatory parameters in obese patients after sleeve gastrectomy / V. Gumbau [et al.] // *Obes. Surg.* – 2014. – Vol. 24 (6). – P. 903–908.

26. Abnormal regulation of the sympathetic nervous system in alpha 2A-adrenergic receptor knockout mice / J. D. Altman [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 56. – P. 154–161.

27. Accumulation of pericardial fat correlates with left ventricular diastolic dysfunction in patients with normal ejection fraction / M. Konishi [et al.] // *J. Cardiol.* – 2012. – Vol. 59. – P. 344–351.

28. Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis / M. Haase [et al.] // *Am. J. Kidney. Dis.* – 2009. – Vol. 54 (6). – P. 1012–1024.

29. Acute kidney injury following bariatric surgery / T. N. Weingarten [et al.] // *Obes. Surg.* – 2013. – Vol. 23. – P. 64–70.

30. Adams. J. P. Obesity in anaesthesia and intensive care / J. P. Adams, P. G. Murphy // *Br. J. Anaesth.* – 2008. – Vol. 101. – P. 95–112.

31. Adiposity and pulmonary function: relationship with body fat distribution and systemic inflammation / A. Lessard [et al.] // *Clin. Invest. Med.* – 2011. – Vol. 34 (2). – P. 64–70.

32. Afonso, J. Dexmedetomidine: currentrolein anesthesia and intensive care / J. Afonso, F. Reis // *Rev. Bras. Anesthesiol.* – 2012. – Vol. 62 (1). – P. 118–133.
33. Airway management in obese patient / O. Langeron [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2014. – Vol. 80 (3). – P. 382–92.
34. Alpha 2-adrenergic agonists protect against radiocontrast-induced nephropathy in mice / F. T. Billings 4th [et al.] // *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – P. 741–748.
35. Alvarez, A. Postoperative analgesia in morbid obesity / A. Alvarez, P. M. Singh, A. C. Sinha // *Obes. Surg.* – 2014. – Vol. 24. – P. 652 – 659.
36. Anesthetics attenuate ischemia–reperfusion induced renal injury: Effects and mechanisms / A. Khajuria [et al.] // *Acta Anaesthesiol Taiwan.* – 2014. – Vol. 30. – P. 1–9.
37. Ankichetty, S. A systematic review of the effects of sedatives and anesthetics in patients with obstructive sleep apnea / S. Ankichetty, J. Wong, F. Chung // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* – 2013. – T. 29. – P. 447–458.
38. Ashburn, D. D. Pulmonary system and obesity / D. D. Ashburn, A. DeAntonio, M. J. Reed // *Crit. Care Clin.* – 2010. – Vol. 26. – P. 597–602.
39. Assessment of the role of alpha2-adrenoceptor subtypes in the antinociceptive, sedative and hypothermic action of dexmedetomidine in transgenic mice / J. C. Hunter [et al.] // *Br. J. Pharmacol.* – 1997. – Vol. 122. – P. 1339–1344.
40. Association between increases in urinary neutrophil gelatinase–associated lipocalin and acute renal dysfunction after adult cardiac surgery / G. Wagener [et al.] // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 105. – P. 485–491.
41. Association of obesity with inflammation and pain after total hip arthroplasty / R. Motaghehi [et al.] // *Clin Orthop Relat Res.* – 2014. – Vol. 472 (5). – P. 1442–8.
42. Bariatric surgery: rhabdomyolysis after open Roux-en-Y gastric bypass: a prospective study / T. Youssef [et al.] // *Int. J. Surg.* – 2010. – Vol. 8 (6). – P. 484–488.
43. Beloeil, H. The median effective dose of nefopam and morphine administered intravenously for postoperative pain after minor surgery: a prospective

randomized double blind isobolographic study of their analgesic action / H. Beloeil, N. Delage, J. Mazoit // *Anesth. Analg.* – 2004. – Vol. 98 – P. 395–400.

44. Benevides, M. L. The combination of haloperidol, dexamethasone, and ondansetron for prevention of postoperative nausea and vomiting in laparoscopic sleeve gastrectomy: a randomized double-blind trial / M. L. Benevides, S. S. Oliveira, J. E. de Aguilar-Nascimento // *Obes Surg.* – 2013. – № 2. – P. 28–33.

45. Bond, C. E. Upregulation of alpha 7 nicotinic receptors by acetylcholinesterase C-terminal peptides / C. E. Bond, M. Zimmermann, S. A. Greenfield // *PLOS One.* – 2009. – Vol. 4 (3). – P. e4846.

46. Bonica, J. J. The management of pain / J. J. Bonica. – ed.-Philadelphia : Lea and Febiger, 1990.

47. Bostanjian. D. Rhabdomyolysis of gluteal muscles leading to renal failure: a potentially fatal complication of surgery in the morbidly obese / D. Bostanjian, G. Anthone, N. Hamoui // *Obes. Surg.* – 2003. – Vol. 13. – P. 302–305.

48. Brazzale, D. J. Optimizing respiratory function assessments to elucidate the impact of obesity on respiratory health / D. J. Brazzale, J. J. Pretto, L. M. Schachter // *Respirology.* – 2015. – Vol. 20. – P. 715–721.

49. Brewer, C. J. The adverse effects of obesity on conception and implantation / C. J. Brewer, A. H. Balen // *Reproduction.* – 2010. – Vol. 140 (3). – P. 347–364.

50. Brodsky, J., Lemmens H. Anesthetic management of the obese surgical patient. – Cambridge, 2012. – 137 p.

51. Brown, E. N. Generalanesthesia, sleep, andcoma / E. N. Brown, R. Lydic, N. D. Schiff // *N. Engl. J. Med.* – 2010. – Vol. 363 (27). – P. 2638–2650.

52. Bywaters, E. G. L. Crush injuries with impairment of renal function / E. G. L. Bywaters, D. Beall // *Br. Med. J.* – 1941. – Vol. 1. – P. 427–432.

53. Bywaters, E. G. L. Experimental crushing injury: peripheral vascular collapse and other effects of muscle necrosis in the rabbit / E. G. L. Bywaters, G. Popjak // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1942. – Vol. 75. – P. 612–627.

54. Chakravartty, S. Rhabdomyolysis in bariatric surgery: a systematic review /

S. Chakravartty, D. R. Sarma, A. G. Patel // *Obes. Surg.* – 2013. – Vol. 23 (8). – P. 1333–1340.

55. Chakravartty, S. Rhabdomyolysis in bariatric surgery: a systematic review / S. Chakravartty, D. R. Sarma, A. G. Patel // *Obes. Surg.* – 2013. – Vol. 23 (8). – P. 1333–1340.

56. Chan, A. K. Alpha-2 agonists in acute pain management / A. K. Chan, C. W. Cheung, Y. K. Chong // *Expert Opinion on Pharmacotherapy.* – 2010. – Vol. 11 (17). – P. 2849–2868.

57. Changes in inflammatory markers after sleeve gastrectomy in patients with impaired glucose homeostasis and type 2 diabetes / A. Mallipedhi [et al.] // *Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2014. – Vol. 10 (6). – P. 1123–1128.

58. Chung, M. Y. The influence of obesity on postoperative inflammatory cytokine levels / M. Y. Chung, S. J. Hong, J. Y. Lee // *J Int Med Res.* – 2011. – № 39 (6). – P. 2370–8.

59. Clinical electroencephalography for anesthesiologists: part I: background and basic signatures / P. L. Purdon [et al.] // *Anesthesiology.* – 2015. – Vol. 123. – P. 937–60.

60. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit / J. Barr [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2013. – Vol. 41 (1). – P. 263–306.

61. Clinical spectrum of accidental hemlock poisoning: neurotoxic manipehstations, rhabdomyolysis and acute tubular necrosis / D. Rizzi [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* – 1991. – Vol. 6. – P. 939–943.

62. Comparison of rhabdomyolysis markers in patients undergoing bariatric surgery with propofol and inhalation-based anesthesia / A. Lehavi [et al.]. – *Obes Surg.* 2015. – № 2. – P. 391–401.

63. Comparison of small dose ketamine and dexmedetomidine infusion for postoperative analgesia in spine surgery-A prospective randomized double-blind placebo controlled study / N. Garg [et al.] // *J. Neurosurg. Anesthesiol.* – 2016. – Vol. 28 (1). – P. 27–31.

64. Criddle, L. Rhabdomyolysis. Pathophysiology, recognition and management / L. Criddle // *Crit. Care Nurs.* – 2003. – Vol. 23. – P. 14–22.
65. Devarajan, P. Emerging urinary biomarkers in the diagnosis of acute kidney injury / P. Devarajan // *Expert. Opin. Med. Diag.* – 2008. – Vol. 2 (4). – P. 387–398.
66. Devine, B. J. Gentamicin therapy / B. J. Devine // *Drug. Intell. Clin. Pharm.* – 1974. – Vol. 8. – P. 650–655.
67. Dexmedetomidine attenuates lipopolysaccharide–induced proinflammatory response in primary microglia / M. Peng [et al.] // *J Surg Res.* – 2013
68. Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic antiinflammatory pathway / H. Xiang [et al.]. – *Inflammation*, 2014. – Volume 37, Issue 5. – P. 1763–1770.
69. Dexmedetomidine provides renoprotection against ischemia-reperfusion injury in mice / J. Gu [et al.] // *Crit. Care.* – 2011. – Vol. 15. – P. 153.
70. Dexmedetomidine reduces perioperative opioid consumption and postoperative pain intensity in neurosurgery: a meta–analysis / Y. Liu [et al.] // *J Neurosurg Anesthesiol.* – 2017. – 30 (1). – P. 75–77.
71. Dexmedetomidine versus morphine infusion following laparoscopic bariatric surgery: effect on supplemental narcotic requirement during the first 24 h. / S. Abu-Halaweh [et al.] // *Surg Endosc.* – 2016. – Vol. 30 (8). – P. 3368–74.
72. Dexmedetomidine vs midazolam or propofol for sedation during prolonged mechanical ventilation: two randomized controlled trials / S. M. Jakob [et al.] // *JAMA.* – 2012. – Vol. 307. – P. 1151–1160.
73. Di Nicolantonio, J. J. Added fructose: a principal drive of type 2 diabetes mellitus and its consequences / J. J. Di Nicolantonio, J. H. O’Keefe, S. C. Lucan // *Mayo. Clin. Proc.* – 2015. – Vol. 90. – P. 372–381.
74. Difficult intubation in obese patients: incidence, risk factors, and complications in the operating theatre and in intensive care units / A. De Jong [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2015. – Vol. 114. – P. 297–306.
75. Early markers of acute kidney injury in newborns / M. Miklaszewska [et

al.] // *Przegl. Lek.* – 2013. – Vol. 70 (1). – P. 19–24.

76. Effect of bariatric surgery-induced weight loss on renal and systemic inflammation and blood pressure: a 12-month prospective study / W. K. Fenske [et al.] // *Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2013. – Vol. 9(4). – P. 559–568.

77. Effects of clonidine premedication upon postoperative shivering and recovery time in patients with and without opium addiction after elective leg fracture surgeries / M. Jabbari Moghaddam [et al.] // *Anesthesiol. Pain Med.* – 2013. – Vol. 2 (3). – P. 107–110.

78. Efficacy spectrum of antishivering medications: meta-analysis of randomized controlled trials / S. M. Park [et al.] // *Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 40 (11). – P. 3070–3082.

79. Epidural catheter placement in morbidly obese parturients with the use of an epidural depth equation prior to ultrasound visualization / S. Singh [et al.] // *Sci. World J.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 695209.

80. Epidural pain relief versus systemic opioid-based pain relief for abdominal aortic surgery / M. Nishimori [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2012. – Vol. 11 (7). – P. 5059.

81. Evaluation of the biochemical, inflammatory and oxidative profile of obese patients given clinical treatment and bariatric surgery / R. Schmatz [et al.] // *Clin Chim Acta.* – 2017. – Vol. 465. – P. 72–79.

82. Evans, M. S. Nefopam for the prevention of postoperative pain: quantitative systematic review / M. S. Evans, C. Lysakowski, M. R. Tramer // *Br. J. Anaesth.* – 2008. – Vol. 101. – P. 610–617.

83. Expression of leptin and leptin receptor isoforms in the rat and human carotid body / A. Porzionato [et al.] // *Brain Res.* – 2011. – Vol. 1385. – P. 56–67.

84. Fatal hyperosmolar hyperglycaemic syndrome complicated by severe rhabdomyolysis / A. Joseph [et al.] // *JRSM Short Rep.* – 2012. – № 3 (3). – P. 16.

85. Feldman, M. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal antiinflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity / M. Feldman, A. T. McMachon // *Ann. Intern. Med.* – 2000. – Vol. 132. –

P. 134–143.

86. Female obesity impairs in vitro fertilization outcome without affecting embryo quality / J. Bellver [et al.] // *Fertil. Steril.* – 2010. – Vol. 93. – P. 447–454.

87. Frumento, R. J. Dexmedetomidine infusion is associated with enhanced renal function after thoracic surgery / R. J. Frumento, H. G. Logginidou, S. Wahlander // *J. Clin. Anesth.* – 2006. – Vol. 18. – P. 422–426.

88. Gabow, P. A. The spectrum of rhabdomyolysis / P. A. Gabow, W. D. Kaehny, S. P. Kelleher // *Medicine (Baltimore)*. – 1982. – Vol. 61. – P. 141–152.

89. Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study / M. Ng [et al.] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 384. – P. 766–781.

90. Glomerular inflammation correlates with endothelial injury and with IL-6 and IL-1 β secretion in the peripheral blood / I. Batal [et al.] // *Transplantation*. – 2014. – T. 98, № 6. – P. 767–771.

91. Grosu, I. Continuous regional anesthesia and inflammation: a new target / I. Grosu, P. Lavand'homme // *Minerva Anesthesiol.* – 2015. – Vol. 81 (9). – P. 1001–9.

92. Hemodynamics and early recovery characteristics of desflurane versus sevoflurane in bariatric surgery / A. Kaur [et al.] // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2013. – Vol. 29. – P. 36–40.

93. Hieble, J. P. Subclassification and nomenclature of α - and β -adrenoceptors / J. P. Hieble // *Curr. Top. Med. Chem.* – 2007. – № 7. – P. 129–134.

94. Hoy, S. M. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in mechanically ventilated patients in an intensive care setting and for procedural sedation / S. M. Hoy, G. M. Keating // *Drugs*. – 2011. – Vol. 71. – P. 1481–1501.

95. Incidence of successful pregnancy after weight loss interventions in infertile women: a systematic review and meta-analysis of the literature / M. Milone [et al.] // *Obes. Surg.* – 2016. – Vol. 26 (2). – P. 443–451.

96. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults / P. E. Peppard [et al.] // *Am. J. Epidemiol.* – 2013. – Vol. 177 (9). – P. 1006–1014.

97. Influence of obesity on surgical regional anesthesia in the ambulatory

setting: an analysis of 9038 blocks / K. C. Nielsen [et al.] // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 102. – P. 181–187.

98. Inhibition of permeability transition pore opening by mitochondrial STAT3 and its role in myocardial ischemia/reperfusion / K. Boengler [et al.] // *Basic Res Cardiol*. – 2010. – № 105. – P. 771–785.

99. Inhibition of the cardiac Na(+) channel α -subunit Nav 1.5 by propofol and dexmedetomidine / C. Stoetzer [et al.] // *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol*. – 2016. – Vol. 389 (3). – P. 315–325.

100. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 / P. Brooks [et al.] // *Rheumatol (Oxford)*. – 1999. – Vol. 38 (8). – P. 779–788.

101. Intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials / A. Schnabel [et al.] // *Pain*. – 2013. – Vol. 154. – P. 1140–1149.

102. Intraoperative fluid replacement and postoperative creatine phosphokinase levels in laparoscopic bariatric patients / D. B. Wool [et al.] // *Obes Surg*. – 2010. – Vol. 20. – P. 698–701.

103. Kang, Y. S. Obesity associated hypertension: new insights into mechanism / Y. S. Kang // *Electrolyte Blood Press*. – 2013. – Vol. 11 (2). – P. 46–52.

104. Katan, M. B. Extra calories cause weight gain-but how much? / M. B. Katan, D. S. Ludwig // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303. – P. 65–66.

105. Kaur, M. Current role of dexmedetomidine in clinical anesthesia and intensive care / M. Kaur, P. Singh // *Anesth. Essays Res*. – 2011. – Vol. 5 (2). – P. 128.

106. Kehlet, H. Fast-track surgery- the role of anesthesiologist and perioperative pain management. Refresher course lectures / H. Kehlet. Munich, 2007. – P. 153–155.

107. Keltz, E. Rhabdomyolysis. The role of diagnostic and prognostic factors / E. Keltz, F. Y. Khan, G. Mann // *Muscles Ligaments Tendons J*. – 2014. – Vol. 3 (4). – P. 303–312.

108. Kidney injury after gastric bypass surgery / C. V. Thakar [et al.] // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. – 2007. – Vol. 2. – P. 426–430.

109. Kidney NGAL is a novel early marker of acute injury following transplantation / J. Mishra [et al.] // *Pediatr. Nephrol.* – 2006. – Vol. 21. – P. 856–863.
110. Kim, K. H. Rediscovery of nefopam for the treatment of neuropathic pain / K. H. Kim, S. Abdi // *Korean J. Pain.* – 2014. – Vol. 27. – P. 103–111.
111. Koh, K. K. Leptin and cardiovascular disease: response to therapeutic interventions / K. K. Koh, S. M. Park, M. J. Quon // *Circulation.* – 2008. – Vol. 117 (25). – P. 3238–3249.
112. Kulka, P. Preoperative alpha2-adrenergic receptor agonists prevent the deterioration of renal function after cardiac surgery: results of a randomized, controlled trial / P. Kulka, M. Tryba, M. Zenz // *Crit. Care Med.* – 1996. – Vol. 24. – P. 947–952.
113. Lam, D. C. Obstructive sleep apnoea, insulin resistance and adipocytokines / D. C. Lam, K. S. Lam, M. S. Ip // *Clin. Endocrinol. (Oxford).* – 2015. – Vol. 82. – P. 165–177.
114. Lenz, M. The morbidity and mortality associated with overweight and obesity in adulthood: a systematic review / M. Lenz, T. Richter, I. Muhlhauser // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2009. – Vol. 106. – P. 641–648.
115. Littleton, S. W. Impact of obesity on respiratory function / S. W. Littleton // *Respirology.* – 2012. – Vol. 17. – P. 43–49.
116. Liu, S. S. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: asystemic update of the evidence / S. S. Liu, C. L. Wu // *Anesthesia & Analgesia.* – 2007. – Vol. 104 (3). – P. 689–702.
117. Ma, X. X. Comparison of the effectiveness of dexmedetomidine versus propofol target-controlled infusion for sedation during coblation-assisted upper airway procedure / X. X. Ma, X. M. Fang, T. N. Hou // *Chin. Med. J. (Engl.).* – 2012. – Vol. 125. – P. 869–873.
118. Maury, E. Adipokine dysregulation, adipose tissue inflammation and metabolic syndrome / E. Maury, S. M. Brichard // *Mol Cell Endocrinol.* – 2010. – Vol. 314. – P. 1–16.
119. Mechanism and clinical evidence of lipocalin-2 and adipocyte fatty acid-binding protein linking obesity and atherosclerosis / G. Wu [et al.] // *Diabetes Metab*

Res Rev. – 2014. – Vol. 30 (6). – P. 447–56.

120. Mechanisms of inflammatory responses in obese adipose tissue / S. Sun [et al.] // *Annu Rev Nutr.* – 2012. – № 32. – P. 261–86.

121. Messenger, S. A. Effect of chronic intermittent hypoxia on leptin and leptin receptor protein expression in the carotid body / S. A. Messenger, J. M. Moreau, J. Ciriello // *Brain Res.* – 2013. – Vol. 1513. – P. 51–60.

122. Messenger, S. A. Effects of intermittent hypoxia on leptin signalling in the carotid body / S. A. Messenger, J. Ciriello // *Neuroscience.* – 2013. – Vol. 232. – P. 216–225.

123. Metabolic syndrome prevalence is increased in rheumatoid arthritis patients and is associated with disease activity / V. R. Da Cunha [et al.] // *Scand. J. Rheumatol.* – 2012. – Vol. 41 (3). – P. 186–191.

124. Miller, G. D. Serial changes in inflammatory biomarkers after Roux-en-Y gastric bypass surgery / G. D. Miller, B. J. Nicklas, A. Fernandez // *Surg. Obes. Relat. Dis.* – 2011. – Vol. 7 (5). – P. 618–624.

125. Moragianni, V. A. The effect of body mass index on the outcomes of first assisted reproductive technology cycles / V. A. Moragianni, S. M. L. Jones, D. A. Ryley // *Fertil. Steril.* – 2012. – Vol. 98. – P. 102–108.

126. *Morbid Obesity* / A. Alvares [et al.]. – Cambridge, 2010. – 246 p.

127. Nasioudis, D. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and innate immune responses to bacterial infections / D. Nasioudis, S. S. Witkin // *Med. Microbiol. Immunol.* – 2015. – Vol. 204. – P. 471–479.

128. Neutrophil gelatinase – associated lipocalin (NGAL): a novel biomarker for acute kidney injury / Z. Abassi [et al.] // *Harefuah.* – 2011. – Vol. 150 (2). – P. 111–6, 206, 207.

129. Neutrophil Gelatinase–Associated Lipocalin as a Biomarker of Acute Kidney Injury in Patients with Morbid Obesity Who Underwent Bariatric Surgery / M. Koukoulaki [et al.] // *Nephron Extra.* – 2013. – Vol. 31, № 3 (1). – C. 101–105.

130. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia / K. M. Schmidt-Ott [et al.] // *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* – 2006. –

Vol. 15. – P. 442–449.

131. NGAL siderocalin in kidney disease / N. Paragas [et al.] // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2012. – Vol. 1823. – P. 1451–1458.

132. Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox / C. J. Lavie [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2014. – Vol. 63. – P. 1345–1354.

133. Obesity, insulin resistance and comorbidities- mechanisms of association / A. V. Castro [et al.] // *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* – 2014. – Vol. 58 (6). – P. 600–609.

134. Obesity-related metabolic syndrome: mechanisms of sympathetic overactivity / M. P. Canale [et al.] // *Int. J. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 2013. – P. 865965.

135. Observational study of the effect of obesity on lung volumes / J. Steier [et al.] // *Thorax.* – 2014. – Vol. 69. – P. 752–759.

136. Ocon, B. J. Maternal and neonatal complications in a pregnant woman with biliopancreatic diversion / B. J. Ocon, L. Sallan // *Nutr. Hosp.* – 2010. – Vol. 25 (1). – P. 120–122.

137. Oda, E. Metabolic syndrome: its history, mechanisms and limitations / E. Oda // *Acta. Diabetol.* – 2012. – Vol 49. – P. 89–95.

138. Parekh, R. Rhabdomyolysis: advances in diagnosis and treatment / R. Parekh, D. A. Care, C. R. Tainter // *Emerg. Med. Pract.* – 2012. – Vol. 14 (3). – P. 1–14.

139. Parikh, C. R. Acute kidney injury: defining prerenal azotemia in clinical practice and research / C. R. Parikh, S. G. Coca // *Nat. Rev. Nephrol.* – 2010. – Vol. 6 (11). – P. 641–642.

140. Pereira, B. Gluteal Compartment Syndrome following bariatric surgery: A rare but important complication / B. Pereira, D. Heath // *Ann Med Surg (Lond).* – 2015. – № 4 (1). – P. 64–6.

141. Pereira, S. S. Adipokines: biological functions and metabolically healthy obese profile / S. S. Pereira, J. I. Alvarez-Leite // *J Recept Ligand Channel Res.* – 2014.

– № 7. – P. 1–11.

142. Perivascular fat and the microcirculation: relevance to insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease / A. J. Houben [et al.] // *Curr. Cardiovasc. Risk Rep.* – 2011. – Vol. 6. – P. 80–90.

143. Poels, P. J. E. Rhabdomyolysis: a review of the literature / P. J. E. Poels, F. J. M. Gabrenls // *Clin. Neurol. Neurosurg.* – 1993. – Vol. 95. – P. 175–192.

144. Post-operative nausea and vomiting in bariatric surgery patients: an observational study / T. A. Halliday [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2017. – Vol. 61. – P. 471–479.

145. Postoperative recovery after anesthesia in morbidly obese patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / F. L. Liu [et al.] // *Can J Anaesth.* – 2015. – Vol. 62 (8). – P. 907–17.

146. Pre- and postoperative nutritional deficiencies in obese patients undergoing laparoscopic sleeve gastrectomy / A. Damms-Machado [et al.] // *Obes. Surg.* – 2012. – Vol. 22. – P. 881–889.

147. Predictors of perioperative acute kidney injury in obese patients undergoing laparoscopic bariatric surgery: a single retrospective cohort study / H. Rizal [et al.] // *Obes. Surg.* – 2016. – Vol. 26 (7). – P. 1493–1499.

148. Prevalence of adverse intraoperative events during obesity surgery and their sequelae / A. J. Greenstein [et al.] // *J. Am. Coll. Surg.* – 2012. – Vol. 215 (2). – P. 271–277.

149. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery / P. P. Lopez [et al.] // *Am. Surg.* – 2008. – Vol. 74. – P. 834–838.

150. Profile of circulating cytokines: impact of OSA, obesity and acute cardiovascular events / D. Testelmans [et al.] // *Cytokine.* – 2013. – Vol. 62. – P. 210–216.

151. Prolongation of subarachnoid block by intravenous dexmedetomidine for sub umbilical surgical procedures: a prospective control study / K. Gupta [et al.] //

Anesth. Essays Res. – 2014. – Vol. 8 (2). – P. 175–178.

152. Randomized double-blind comparative study of dexmedetomidine and tramadol for post-spinal anesthesia shivering / G. Mittal [et al.] // Indian J. Anaesth. – 2014. – Vol. 58 (3). – P. 257–262.

153. Reade, M. C. Sedation and delirium in the intensive care unit / M. C. Reade, S. Finfer // N. Engl. J. Med. – 2014. – Vol. 370. – P. 444–454.

154. Renal effects of dexmedetomidine during coronary artery bypass surgery: a randomized placebo-controlled study / K. Leino [et al.] // BMC Anesthesiol. – 2011. – Vol. 11. – P. 9.

155. Respiratory events in patients undergoing laparoscopic gastric bypass surgery / P. Ziemann-Gimmel [et al.] // F1000 Research. – 2012. – № 1. – P. 44.

156. Rhabdomyolysis / R. Vanholder [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – Vol. 11. – P. 1553–1561.

157. Rhabdomyolysis / R. Vanholder [et al.] // J. Am. Soc. Nephrol. – 2000. – Vol. 11. – P. 1553–1561.

158. Rutecki, G. W. Rhabdomyolysis in antiquity: from ancient descriptions to scientific explanation / G. W. Rutecki, A. J. Ognibene, J. D. Geib // Pharos. – 1998. – Vol. 61. – P. 18–22.

159. Salome, C. M. Physiology of obesity and effects on lung function / C. M. Salome, G. G. King, N. Berend // J. Appl. Physiol. – 2010. – Vol. 108. – P. 206–211.

160. Sauret, J. M. Rhabdomyolysis / J. M. Sauret, G. Marinides, G. K. Wang // Am. Fam. Physic. – 2002. – Vol. 65. – P. 907–912.

161. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury / P. Kumpers [et al.] // Crit. Care. – 2010. – Vol. 14 (1). – P. 9.

162. Shimizu, I. Pathological role of adipose tissue dysfunction in cardio-metabolic disorders / I. Shimizu, Y. Yoshida, T. Minamino // Int. Heart J. – 2015. – Vol. 56 (3). – P. 255–259.

163. Sleep-related intermittent hypoxemia and glucose intolerance: a

community-based study / S. Tanno [et al.] // *Sleep Med.* – 2014. – Vol. 15. – P. 1212–1218.

164. Sugammadex allows Fast-Track bariatric surgery / M. Carron [et al.] // *Obes. Surg.* – 2013. – Vol. 23 (10). – P. 1558–1563.

165. Sward, K. Long-term infusion of atrial natriuretic peptide (ANP) improves renal blood flow and glomerular filtration rate in clinical acute renal failure / K. Sward, F. Valson, S. E. Ricksten // *Acta. Anaesthesiol. Scand.* – 2001. – Vol. 45. – P. 536–542.

166. The alpha2-adrenoceptor agonist dexmedetomidine converges on an endogenous sleep-promoting pathway to exert its sedative effects / L. E. Nelson [et al.] // *Anesthesiology.* – 2003. – Vol. 98. – P. 428–436.

167. The analgesic efficacy and safety of nefopam in patient-controlled analgesia after cardiac surgery: a randomized, double blind, prospective study / K. Kim [et al.] // *J. Int. Med. Res.* – 2014. – Vol. 42. – P. 684–692.

168. The association of serum lipocalin-2 levels with metabolic and clinical parameters in obese children: a pilot study / A. Z. Akelma [et al.] // *Pediatr. Endocrinol. Metab.* – 2012. – Vol. 25 (5-6). – P. 525–528.

169. The effects of dexmedetomidine on cardiac electrophysiology in children / G. B. Hammer [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2008. – Vol. 106 (1). – P. 79–83.

170. The effects of dexmedetomidine on regional cerebral blood flow and oxygen consumption during severe hemorrhagic hypotension in rats / O. Z. Chi [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2011. – Vol. 113. – P. 349–355.

171. The importance of increased neck circumference to intubation difficulties in obese patients / H. Gonzalez [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2008. – Vol. 106. – P. 1132–1136.

172. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis / D. P. Guh [et al.] // *BMC Public Health.* – 2009. – Vol. 9. – P. 88.

173. The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis / D. Guh [et al.] // *BMC Public Health.* – 2009. – Vol. 9. – P. 88.

174. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury a multicenter pooled analysis of prospective studies / M. Haase [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2011. – Vol. 57 (17). – P. 1752–1761.

175. The Richmond Agitation-Sedation Scale: validity and reliability in adult intensive care unit patients / C. N. Sessler [et al.] // *Am J Respir Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 166 (10). – P. 1338–1344.

176. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in comparison with glomerular filtration rate for evaluation of renal function in patients with diabetic chronic kidney disease / K. S. Woo [et al.] // *Diabetes Metab. J.* – 2012. – Vol. 36 (4). – P. 307–313.

177. Valentino, D. Update on micronutrients in bariatric surgery / D. Valentino, K. Sriram, P. Shankar // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2011. – Vol. 14. – P. 635–641.

178. Van Schakwyk, L. The incidence of difficult laryngoscopy in super- obese patients undergoing bariatric surgery. In: difficult airway society annual conference / L. Van Schakwyk. – Liverpool, 2008. – P. 28.

179. Ventilation/perfusion distribution abnormalities in morbidly obese subjects before and after bariatric surgery / E. Rivas [et al.] // *Chest.* – 2015. – Vol. 147. – P. 1127–1134.

180. Ventricular assist device implantation corrects myocardial lipotoxicity, reverses insulin resistance, and normalizes cardiac metabolism in patients with advanced heart failure / A. Chokshi [et al.] // *Circulation.* – 2012. – Vol. 125 (23). – P. 2844–2853.

181. Ventricular hypertrophy and cavity dilatation in relation to body mass index in women with uncomplicated obesity / O. J. Rider [et al.] // *Heart.* – 2011. – Vol. 97. – P. 203–208.

182. Warren, J. D. Rhabdomyolysis: a review / J. D. Warren, P. C. Blumbergs, P. D. Thompson // *Muscle Nerve*, 2002. – Vol. 25, Iss. 3. – P. 332–47.

183. Woodrow, G. The clinical and biochemical features of acute renal failure due to rhabdomyolysis/ G. Woodrow, A. M. Brownjohn, J. H. Turney // *Renal Fail.* –

1995. – Vol. 17. – P. 467–474.

184. World Health Organisation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. – Geneva : WHO, 1997.

185. World Health Organization. Media Centre. Obesity and overweight. – Fact sheet no Geneva : WHO, 2013.

186. Wu, C. L. Treatment of acute postoperative pain / C. L. Wu, S. N. Raja // Lancet. – 2011. – Vol. 377. – P. 2215–2225.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1. Рисунок 1 – Распределение жировой ткани в организме. С. 14
2. Рисунок 2 – Дизайн когортного проспективного исследования. С. 40
3. Рисунок 3 – Аппарат для проведения нервно-мышечного мониторинга. С.44
4. Рисунок 4 – Стандартная фиксация электродов для проведения нервно-мышечного мониторинга (стимуляция локтевого нерва m. Abductor pollicis). С. 45
5. Рисунок 5 – Числовая ранговая шкала боли по J. J. Vonica. С. 49
6. Рисунок 6 – Изменения показателей систолического артериального давления в выделенных группах на этапах послеоперационного периода. С. 53
7. Рисунок 7 – Изменения показателей диастолического артериального давления в выделенных группах на этапах послеоперационного периода. С. 53
8. Рисунок 8 – Изменения показателей среднего артериального давления в выделенных группах на этапах послеоперационного периода. С. 54
9. Рисунок 9 – Изменения показателей частоты сердечных сокращений в выделенных группах на этапах послеоперационного периода. С. 54
10. Рисунок 10 – Интенсивность послеоперационного болевого синдрома. С. 55
11. Рисунок 11 – Динамика мочевого NGAL на этапах исследования после бариатрических операций у пациентов с морбидным ожирением. С. 61
12. Рисунок 12 – Динамика КФК в выделенных группах на этапах исследования. С. 63
13. Рисунок 13 – Динамика ИЛ-1 на этапах исследования в

выделенных группах.	С. 66
14. Рисунок 14 – Динамика ИЛ-6 на этапах исследования в выделенных группах.	С. 67
15. Рисунок 15 – Алгоритм периоперационного ведения пациентов с морбидным ожирением в бариатрической хирургии.	С. 83
16. Таблица 1 – Подтипы α -2-адренорецепторов, их распространение в организме.	С. 31
17. Таблица 2 – Распределение больных в группах по возрасту.	С. 39
18. Таблица 3 – Распределение больных в группах по половому признаку.	С. 39
19. Таблица 4 – Распределение больных в группах по ИМТ.	С. 41
20. Таблица 5 – Распределение пациентов по объему оперативного вмешательства.	С. 41
21. Таблица 6 – Распределение пациентов в группах по выявленной сопутствующей патологии.	С. 42
22. Таблица 7 – Шкала возбуждения-седации Richmond.	С. 49
23. Таблица 8 – Изменения показателей системной гемодинамики в выделенных группах в послеоперационном периоде.	С. 51
24. Таблица 9 – Изменения параметров внешнего дыхания в выделенных группах в послеоперационном периоде.	С. 56
25. Таблица 10 – Динамика уровней глюкозы и С-РБ на этапах периоперационного периода.	С. 57
26. Таблица 11 – Динамика сывороточного креатинина на этапах периоперационного периода после бариатрических операций.	С. 59
27. Таблица 12 – Динамика мочевого NGAL на этапах исследования после бариатрических операций у пациентов с морбидным ожирением.	С. 60
28. Таблица 13 – Динамика КФК в выделенных группах на этапах исследования.	С. 62
29. Таблица 14 – Значения цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-6) у пациентов в	

	выделенных группах на этапах исследования.	С. 64
30.	Таблица 15 – Корреляционные связи между ИМТ/КФК, ИМТ/NGAL, ИМТ/ИЛ-1, ИМТ/ИЛ-6 в выделенных группах на этапах периоперационного периода.	С. 68
31.	Таблица 16 – Интраоперационные показатели системной гемодинамики на этапах оперативного лечения.	С. 78
32.	Таблица 17 – Результаты параметров системной гемодинамики, внешнего дыхания и уровня болевого синдрома у пациентки К. на этапах послеоперационного периода.	С. 79
33.	Таблица 18 – Результаты ИЛ-1, ИЛ-6, КФК, NGAL, креатинина, глюкозы, С-РБу пациентки К. на этапах периоперационного периода.	С. 79
34.	Таблица 19 – Интраоперационные показатели системной гемодинамики на этапах оперативного лечения.	С. 81
35.	Таблица 20 – Результаты артериального давления, ЧСС, параметров внешнего дыхания и уровня болевого синдрома у пациента З. на этапах наблюдения.	С. 82
36.	Таблица 21 – Результаты исследования ИЛ-1, ИЛ-6, глюкоза, С-РБ, креатинин, КФК, NGAL у пациента З. на операционный стресс на этапах периоперационного периода.	С. 82