

На правах рукописи

Чернявский Виктор Борисович

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

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2018

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Новосибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор **Кохно Владимир Николаевич**

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Хабаров Дмитрий Владимирович

(Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной лимфологии – филиал Института цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук, ведущий научный сотрудник лаборатории оперативной лимфологии и лимфодетоксикации, г. Новосибирск)

кандидат медицинских наук

Эпштейн Сергей Львович

(Акционерное общество «Центр эндохирургии и литотрипсии», заведующий отделением анестезиологии-реанимации, г. Москва)

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___»_____2018 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383)229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://www.ngmy.ru/dissertation/397>)

Автореферат разослан «__»_____2018 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Ожирение становится все более актуальным патологическим состоянием во всем мире. По оценкам всемирной организации здравоохранения предполагается, что к 2025 году на планете свыше 700 миллионов человек будут иметь ожирение той или иной степени (WHO, 2013).

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 (Castro A. V. et al., 2014; Shimizu I. et al., 2015). 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 (Эпштейн С. Л., 2012; Неймарк М. И. с соавт., 2012; Wu C. L. et al., 2011; Nishimori M. et al., 2012). Судя по литературным данным, в настоящее время 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) (Ziemann-Gimmel P. et al., 2012), 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 дексмететомидина. Имеются единичные сообщения (Баландин В. В. и др., 2015), связанные с совместным использованием дексмететомидина и нефопама гидрохлорида для послеоперационного обезболивания пациентов.

Актуальной, но плохо изученной проблемой остается степень выраженности воспалительных реакций на операционный стресс в хирургии морбидного ожирения (Mallipedhi A. et al. 2014; Gumbau V. et al., 2014; Fenske W. K. et al., 2013; Miller G. D. et al., 2011). В этих работах не представлены данные о динамике воспалительных биомаркеров в первые сутки послеоперационного периода, а количество пациентов, включенных в исследования, было небольшим.

Острое повреждение почек у пациентов с ожирением после бариатрических операций отражено в исследованиях таких авторов, как Hairil Rizal et al. (2016), Toby N. Weingarten et al. (2013), Koukoulaki M. et al. (2013). 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 [Chung M. Y. et al., 2011; Schmatz R. et al., 2017]. Появляются

упоминания в современной литературе, что ИЛ-6 является главным координатором воспалительных процессов при остром почечном повреждении [Batal I. et al., 2014]. При этом, в последнее время имеются сообщения, указывающие на значимый противовоспалительный эффект дексметомидина [Peng M. et al., 2013; Xiang H. et al., 2014; Grosu I., 2015]. В современной литературе [Koukoulaki M. et al., 2013] 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 исследования. На большой выборке пациентов впервые показана 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 определения 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 ($ИМТ \geq 40 \text{ кг/м}^2$), 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.

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

Диссертационная работа апробирована 24 января 2018 года (протокол № 31) на заседании проблемной комиссии «Актуальные проблемы хирургических методов лечения заболеваний» Новосибирского государственного медицинского университета.

Диссертация выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы Новосибирского государственного медицинского университета «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 на кафедре анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета и факультета повышения квалификации и профессиональной подготовки врачей Новосибирского государственного медицинского университета.

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).

Структура и объем диссертации. 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Настоящая работа является проспективным когортным исследованием, согласована с этическим комитетом НУЗ «Дорожная клиническая больница на станции Новосибирск-Главный ОАО «Российские железные дороги» (протокол №49/2013 от 02 марта 2013 года). Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

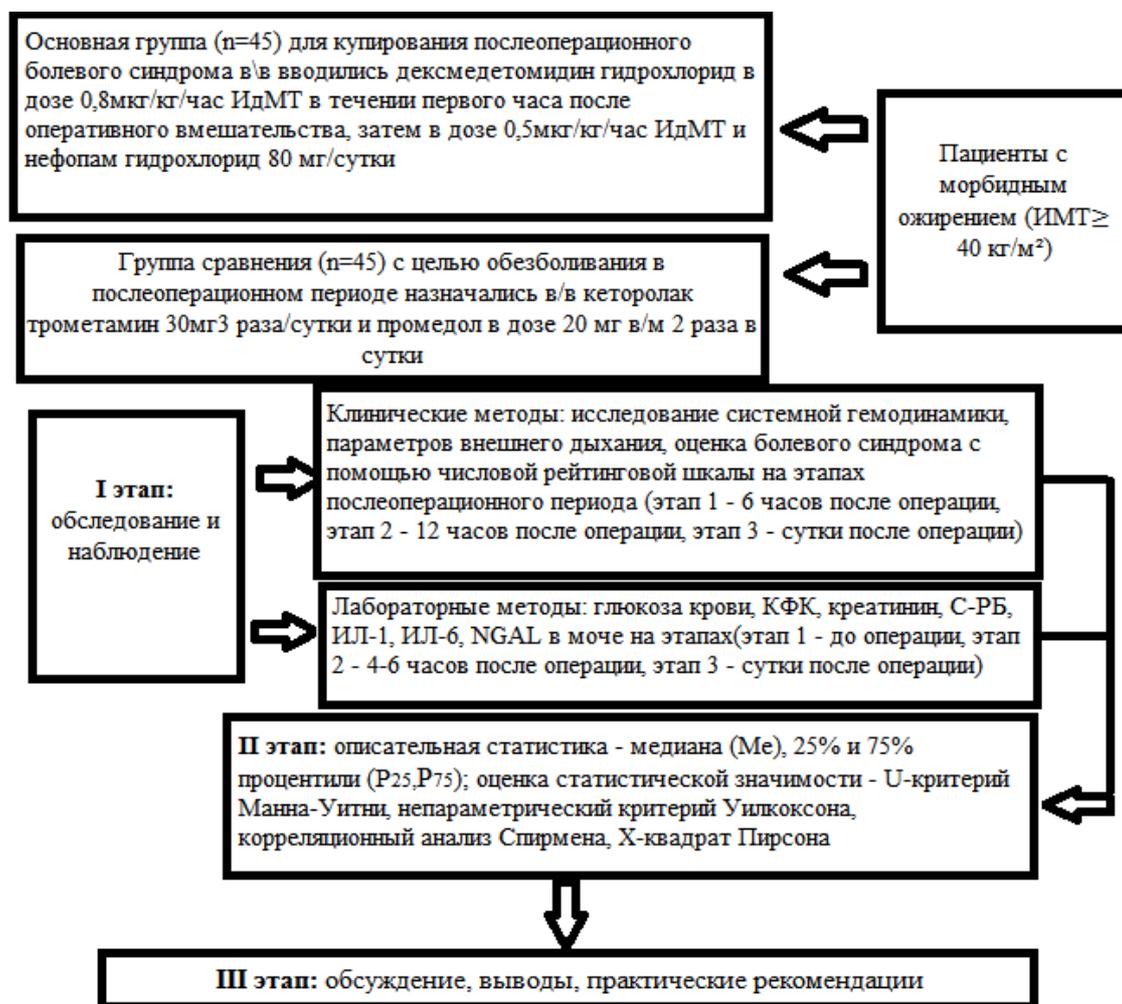


Рисунок 1 – Дизайн когортного проспективного исследования

Всем исследуемым в плановом порядке были выполнены видеолaparоскопические бариатрические операции по поводу морбидного ожирения. Критерии включения пациентов в исследование: взрослые пациенты, оперированные по поводу морбидного ожирения лапароскопическим методом; информированное добровольное согласие пациента на участие в исследовании; ИМТ \geq 40 кг/м². Критерии исключения пациентов из исследования: отказ

пациента от участия в исследовании; сахарный диабет, включая осложненный нефропатией; невозможность выполнить оперативное вмешательство лапароскопическим доступом; ранние хирургические осложнения в послеоперационном периоде; наличие сопутствующей почечной патологии (мочекаменная болезнь, хр. пиелонефрит и др.). Диагноз морбидное ожирение выставляли на основании классификации Всемирной организации здравоохранения (1997) и расчета индекса массы тела ($\text{кг}/\text{м}^2$), определенного как отношение массы тела к росту пациента (м^2). Методом пронумерованных и запечатанных «конвертов» все пациенты были разделены на две группы.

Основная группа ($n = 45$) — для послеоперационного обезболивания в/в методом титрования в течении суток проводилась инфузия дексметомидина гидрохлорида в дозе $0,8 \text{ мкг}/\text{кг}/\text{час}$ идеальной массы тела (ИдМТ) в течении первого часа после операции, затем в дозе $0,5 \text{ мкг}/\text{кг}/\text{час}$ (ИдМТ) и инфузия нефопама гидрохлорида 20 мг в/в за 1 час ($80 \text{ мг}/\text{сутки}$).

Группа сравнения ($n = 45$) — для послеоперационного обезболивания использовался кеторолак трометамин внутривенно в дозе 30 мг $3 \text{ раза}/\text{сутки}$ и промедол в дозе 20 мг в/м 2 раза в сутки.

Медиана возраста больных в основной группе и в группе сравнения составили $40 [34; 47]$ лет и $42 [31; 46]$ лет соответственно. Медиана ИМТ в основной группе составил $47,3 [45; 56,5] \text{ кг}/\text{м}^2$, а в группе сравнения $44,5 [41,9; 48,3] \text{ кг}/\text{м}^2$. 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 $35,6 \%$, синдром обструктивного апноэ во сне $35,6 \%$ и $17,8 \%$ соответственно. В общей совокупности пациентов женский пол преобладал над мужским $63 (70 \%)$ и $27 (30 \%)$ соответственно. Лапароскопическая продольная резекция желудка выполнена 81 пациенту (90%), лапароскопия, гастрощунтирование 9 пациентам (10%). Всем пациентам проведена низкопоточная анестезия севофлюраном с фентанилом на фоне искусственной вентиляции легких и миоплегии. Для профилактики синдрома послеоперационной тошноты и рвоты в премедикацию включали дексаметазон 4 мг и ондансетрон 4 мг .

Миорелаксантом выбора на этапе интубации трахеи был листенон в дозе 2 мг/кг идеальной массы тела (ИдМТ), в последующем рокурония бромид в дозе 0,6 мг/кг ИдМТ, поддержание миоплегии 0,15 мг/кг ИдМТ. Всем пациентам проводился мониторинг нервно-мышечной проводимости монитором TOF Watch SX в режиме стимуляции серией из 4 импульсов (TOF — Train of Four).

Упреждающая анальгезия осуществлялась внутривенным введением трамадола 100 мг за 10 минут до конца оперативного вмешательства. Экстубация трахеи осуществлялась на операционном столе после восстановления сознания, санации ротовой полости и трахеобронхиального дерева, индекса TOF $\geq 0,9$. Всем пациентам на этапах послеоперационного периода проводилось трехкратное лечение методом создания положительного давления в дыхательных путях (CPAP-терапия) для профилактики гиповентиляционного синдрома (через два часа после операции, через 12 часов после операции, через сутки после операции). На этапах периоперационного периода контролировались и фиксировались следующие показатели.

Оценка показателей гемодинамики (АДс., АДд., АДср., ЧСС), параметров внешнего дыхания (ЧДД, SaO₂) проводилась с помощью многофункционального монитора Nihon Kohden (Япония), а уровень боли определялся с помощью числовой рейтинговой шкалы боли. Фиксация данных проводилась на следующих этапах: этап I – 6 часов после операции, этап II – 12 часов после операции, этап III – сутки после операции. Параметры внешнего дыхания фиксировались до начала CPAP-терапии.

Для оценки влияния сравниваемых методик послеоперационной анальгезии на функцию почек и для ее комплексной оценки были проанализированы уровни концентраций (креатинина, КФК, u-NGAL) на следующих этапах периоперационного периода: этап I – до операции, этап II – 4-6 часов после операции, этап III – через сутки. Для изучения выраженности воспалительных реакций на операционный стресс у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций, а также возможного их влияния на почечную функцию, были исследованы уровни С-реактивного белка (С-РБ), глюкозы крови, интерлейкина 1 (ИЛ-1) и интерлейкина 6 (ИЛ-6) на этапах

периоперационного периода: этап I – до операции, этап II – 4-6 часов после операции, этап III – через сутки.

Методы статистической обработки. 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. Связь между признаками считали статистически значимой при $R_s \geq 0,5$. 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».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

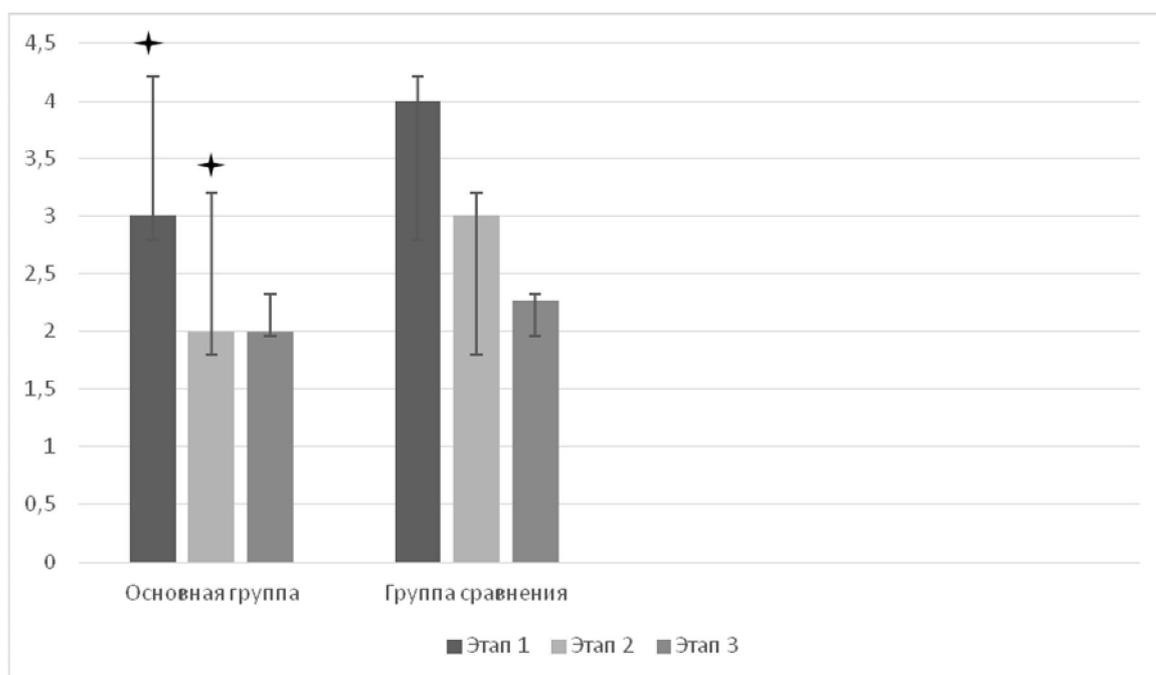
Сведения о степени выраженности воспалительных реакций организма и его стресс-ответа на этапах периоперационного периода представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика провоспалительных цитокинов, 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
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]!
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]!
Примечания: ! – статистически значимое внутригрупповое отличие этапа 3 от этапа 1 (непараметрический критерий Уилкоксона «до и после» лечения, при $p < 0,01$); *– статистически значимое отличие значений концентраций провоспалительных цитокинов между группами на этапе 3 (непараметрический критерий Манна-Уитни, при $p \leq 0,01$).						

Из таблицы 1 видно, что уровень ИЛ-1 в основной группе к этапу 3 уменьшился при сравнении с этапом 1 на 17,4 %, а в группе сравнения произошло статистическое значимое увеличение на 28,6 %. В связи с чем, видимые различия в медианах ИЛ-1 на этапе 3 между группами стали статистически значимыми. Схожую динамику проявил другой провоспалительный цитокин – ИЛ-6. После проведенных бариатрических операций медиана значений ИЛ-6 в группе сравнения была почти в 5 раз больше, чем в основной группе. Динамика цитокинов указывает на то, что инфузия дексметомидина обладала лучшей противовоспалительной активностью за счет уменьшения цитокинового ответа организма на операционный стресс, тем самым реализовала холинергический противовоспалительный механизм. Анализ медиан глюкозы 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 отмечалось 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 обнаружено не было. Таким образом, динамика изменений гликемии доказывает невысокую специфичность этого маркера стресс-ответа для оценки эффективности обезболивания в периоперационном периоде. Видимая статистически значимая внутригрупповая динамика медиан С-РБ обнаружена на этапе 3. Однако, учитывая использование НПВП, в группе сравнения рост С-РБ на 60 % был меньше, чем в основной группе

Интенсивность болевого синдрома оказалась достоверно ниже в основной группе. Данные боли, определенные с помощью числовой рейтинговой шкалы, представлены на рисунке 2.



* – статистически достоверные различия между группами (критерий Манна – Уитни)

Рисунок 2 – Интенсивность послеоперационного болевого синдрома

Уже спустя 6 часов после операции в основной группе он составил 3 [2; 4] балла, в группе сравнения 4 [4; 5] балла. К 12-му часу послеоперационного периода достоверные различия между группами сохранялись, в основной группе – 2 [2; 3] балла, группа сравнения – 3 [2; 4] балла. Статистически значимых различий между основной группой и группой сравнения через 24 часа не наблюдалось: 2 [2; 2] балла и 2 [2; 3] балла соответственно.

В таблице 2 представлены данные о системной гемодинамике на этапах послеоперационного периода. Из таблицы видно, что гемодинамические показатели 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, чем в основной группе. Исключением было только АД диастолическое на этапе 3, где достоверные отличия не обнаружены. Полученные данные убедительно свидетельствуют, что комбинация агониста альфа 2-адренорецепторов дексмедетомидина и ненаркотического анальгетика

центрального типа нефопама гидрохлорида обладает синергизмом по анальгетическому эффекту, проявляет значимый симпатолитический эффект, нивелирует симпатомиметическую активность адреналина. Качество анальгезии промедолом и кеторолаком было хуже, вероятнее за счет скрытого периода, характерного для НПВП.

Таблица 2 – 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 (в 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 $p \leq 0,01$).						

В основной группе, особенно на этапе 1 и 2, инфузии дексметомидина и нефопама гидрохлорида обеспечила с одной стороны, более качественную анальгезию, с другой стороны – седацию пациентов, проявляющуюся психоэмоциональным комфортом, в связи с чем медианы значений ЧДД были ближе к нормальным значениям и достоверно отличались от группы сравнения (таблица 3).

Вектор показателя SaO₂ в обеих группах был одинаков и направлен в сторону увеличения от этапа к этапу. Всем пациентам проводилась 3-х кратная СРАР-терапия, но при этом, статистически достоверно отличались медианы SaO₂ на каждом из этапов исследования между группами. Полученные данные доказали, что инфузия дексметомидина и нефопама не обладала депрессорным влиянием на систему дыхания.

Таблица 3 – 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, 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)

При анализе динамик креатинина, КФК, u-NGAL (таблица 4, рисунок 3) на этапах периоперационного периода у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций выявлены следующие закономерности.

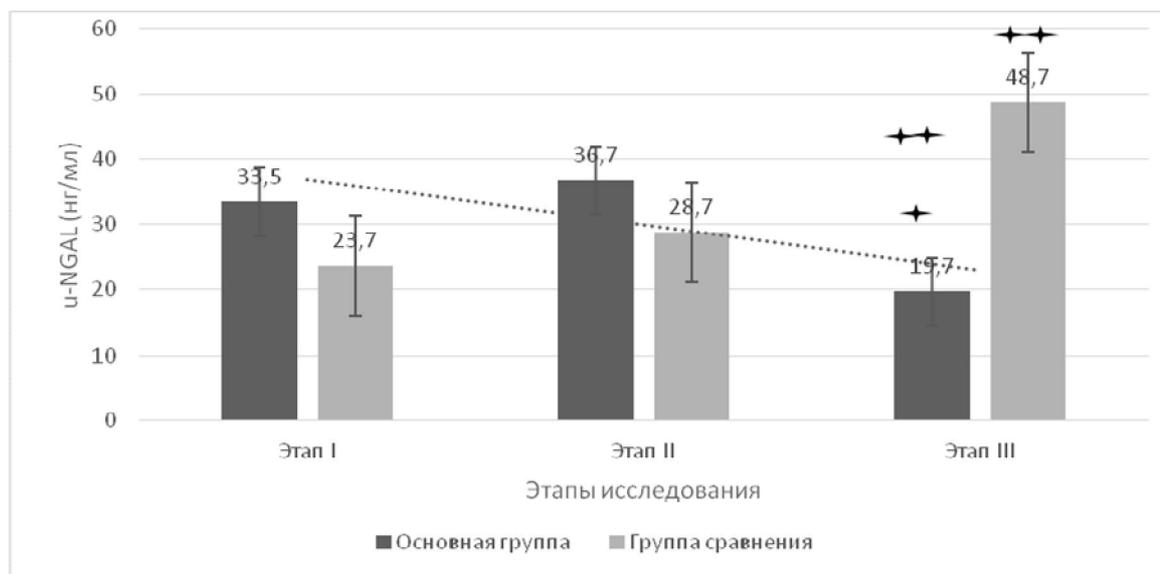
Таблица 4 – Динамика сывороточного креатинина, КФК на этапах периоперационного периода после бариатрических операций

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]
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).

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. Его уровень на этапах периоперационного периода не имел какой-либо динамики в обеих группах, что свидетельствует о том, что сывороточный креатинин имеет «скрытый» период и не может быть идеальным ранним маркером острой почечной дисфункции.

Динамика роста уровня КФК от этапа к этапу свидетельствовала о возможном риске острого почечного повреждения у пациентов с морбидным ожирением в бариатрической хирургии. При этом более стабильные показатели концентраций КФК зафиксированы в основной группе. Сравнивая этап 1 и этап 3, в основной группе достоверный прирост составил 37,6 %, а в группе сравнения медиана концентраций КФК достоверно увеличилась почти на 70 %.



* – статистически значимые различия u-NGAL между группами на данном этапе (непараметрический критерий Манна – Уитни).

** – статистически значимые изменения в группе между этапами 3 и 1 (непараметрический критерий Уилкоксона)

Рисунок 3 – Динамика мочевого NGAL на этапах исследования после бариатрических операций у пациентов с морбидным ожирением

В основной группе направление вектора «до и после» лечения было направлено в сторону снижения медианы концентраций u-NGAL: были выявлены статистически достоверные различия между этапами 1 и 3, 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 ($p < 0,01$), но направление вектора в сторону повышения показателя: продолжалась динамика увеличения значений u-NGAL с 23,7 [12,8; 54,9] нг/мл до 48,7 [14,1; 93,7] нг/мл, что составило 105,5 %. В связи с чем, на этапе 3 зарегистрированы статистически достоверные различия между группами ($p < 0,01$).

Таким образом, выполненное исследование показало, что динамика α -NGAL, КФК и ИЛ-6 как основного провоспалительного цитокина, координирующего воспалительный процесс при остром почечном повреждении, 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.

На основании выявленных в ходе работы закономерностей, проведенного статистического анализа разработан алгоритм периоперационного ведения пациентов с морбидным ожирением в бариатрической хирургии, который представлен на рисунке 4.

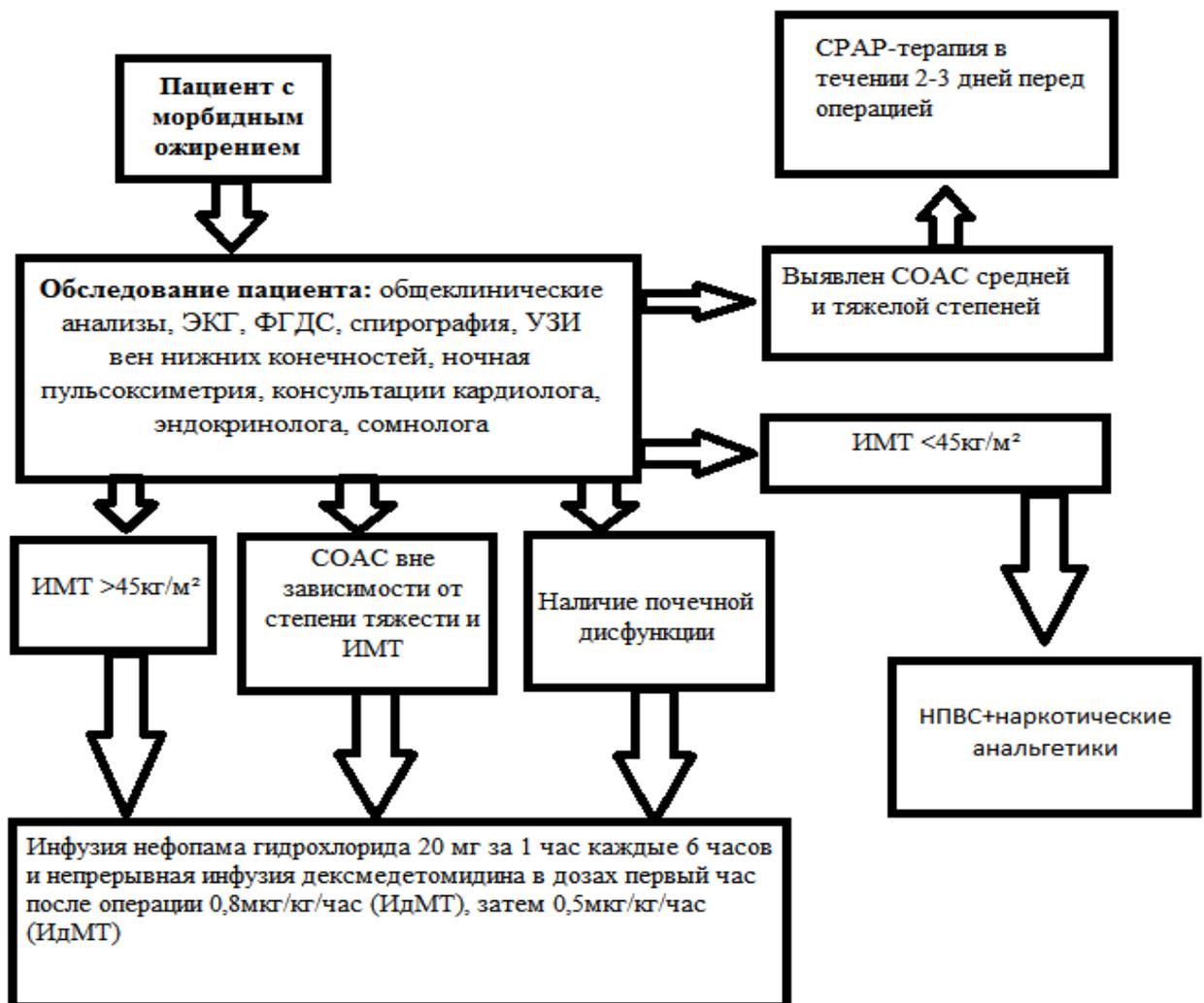


Рисунок 4 – Алгоритм периоперационного ведения пациентов с морбидным ожирением в бариатрической хирургии

Полученная в ходе выполненного исследования научная информация позволила обосновать и сформулировать выдвигаемые научно-практические положения, выводы и практические рекомендации.

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 антиноцицептивном и противовоспалительном эффекте дексметомидина 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 дексметомидина 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 зарегистрированы 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 $ИМТ \geq 45$ кг/м² предложенная методика послеоперационного обезболивания, основанная на инфузии дексметомедина в дозе 0,8 мкг/кг/час ИдМТ в течении 1 часа послеоперационного периода, в последующем в дозе 0,5 мкг/кг/час ИдМТ и нефопама 80 мг/сутки, предпочтительнее, чем НПВП 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 СОАС.

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

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Применение дексмедетомидина в комбинации с нефопамом для послеоперационного обезболивания после бариатрической коррекции морбидного ожирения / В. В. Анищенко [и др.; в том числе **В. Б. Чернявский**] // **Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.** – 2016. – № 9 (133). – С. 77–80.

2. Послеоперационное обезболивание пациентов с морбидным ожирением в бариатрической хирургии / В.Н. Кохно [и др.; в том числе **В. Б. Чернявский**] // **Вестник Новых Медицинских Технологий.** –2017. – Т. 24, № 1. – С. 55–59.

3. Оценка риска острого почечного поражения после бариатрических операций / **В.Б. Чернявский** [и др.] // **Сибирский научный медицинский журнал.** – 2017. – Т. 37, № 1. – С. 95–98.

4. Особенности периоперационного периода у больных при операциях по поводу морбидного ожирения / **В. Б. Чернявский** [и др.] // 4-й Международный конгресс по респираторной поддержке : сборник тезисов. Красноярск, 2013. – С. 169–170.

5. Опыт применения сугаммадекса у пациентов с морбидным ожирением после бариатрических операций / **В.Б. Чернявский** [и др.] // Актуальные вопросы хирургии: материалы 12-го съезда хирургов России. – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 23.

6. Сравнительная оценка послеоперационного ведения пациентов с морбидным ожирением в бариатрической хирургии в зависимости от метода обезболивания / **В.Б. Чернявский** [и др.] // 14-й съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов : сборник тезисов. – Казань, 2014. – С. 343.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВОЗ	— Всемирная организация здравоохранения
СОАС	— синдром обструктивного апноэ во сне
NGAL	— липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой
u-NGAL	— липокалин-2, ассоциированный с нейтрофильной желатиназой, определяемый в моче
С-РБ	— С-реактивный белок
ИЛ	— интерлейкин
ИЛ-1	— интерлейкин 1
ИЛ-6	— интерлейкин 6
КФК	— креатининфосфокиназа
ОПП	— острое почечное повреждение
ИМТ	— индекс массы тела
ЧШБ	— числовая рейтинговая шкала боли
НПВП	— нестероидные противовоспалительные препараты
ИдМТ	— идеальная масса тела
ЭКГ	— электро-кардиография
ФГДС	— фиброгастродуоденоскопия
ЧДД	— частота дыхательных движений
SaO ₂	— насыщение крови кислородом