

На правах рукописи



ПАНАФИДИНА

Валерия Александровна

**ЦЕЛЕНАПРАВЛЕННАЯ ПОДДЕРЖКА ГЕМОДИНАМИКИ У ПАЦИЕНТОВ С
КОЛОРЕКТАЛЬНЫМ РАКОМ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ**

3.1.12. – Анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург — 2022

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени акад. И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Шлык Ирина Владимировна

Официальные оппоненты:

Ленькин Андрей Игоревич - доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург), кафедра анестезиологии и реаниматологии имени В.Л. Ваневского, доцент.

Горобец Евгений Соломонович - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Москва), отдел анестезиологии и реаниматологии, главный научный консультант.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Архангельск).

Защита диссертации состоится «23» мая 2022 г в 12:30 на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>.

Автореферат разослан «__» _____ 20 ____ г.

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор медицинских наук, доцент

Пшениснов Константин Викторович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Колоректальный рак является одним из самых распространенных злокачественных новообразований. Согласно современным подходам к хирургическому лечению пациентов с колоректальным раком, предпочтительной является стратегия ускоренного восстановления после операции, которая позволяет снизить частоту развития осложнений в послеоперационном периоде [Gustaffson U.O., 2018]. Одним из компонентов такой стратегии является использование целенаправленной поддержки гемодинамики [Gustaffson U.O., 2018].

Целенаправленная поддержка гемодинамики в интраоперационном периоде (ЦНТ) является одной из мер, применение которых может снизить вероятность развития послеоперационных осложнений как в «открытой», так и «лапароскопической» хирургии [Calvo-Vecino J. M. et al, 2018; Jin J. et al., 2018; Muñoz J. L. et al., 2016], но, несмотря на большое число исследований и мета-анализов, ряд аспектов подобной тактики нельзя считать полностью отработанными и легко реализуемыми на практике.

Для определения причин развития гипотонии и способов ее коррекции применяют тесты на чувствительность к волеической нагрузке. Стоит отметить, что многие подходы по управлению гемодинамикой, отработанные в условиях «открытой» хирургии, не являются оптимальными при применении их в условиях лапароскопических вмешательств, так как при этом не учитывается негативное влияние повышенного внутрибрюшного давления на гемодинамику, состояние спланхического кровотока и перфузию органов брюшной полости [Muñoz J. L. et al., 2016].

Степень разработанности темы

Развитие гипотонии в ходе операции является одним из факторов риска развития послеоперационных осложнений [Hallqvist L. et al., 2016; Maheshwari K. et al., 2018; Salmasi V. et al., 2017]. В настоящее время активно изучаются различные подходы к коррекции гемодинамики, которые позволили бы предотвратить снижение доставки кислорода и перфузии органов. Среди них можно выделить целенаправленную терапию, предусматривающую восполнение ОЦК и/или применение вазопрессорной/инотропной поддержки в зависимости от характера гемодинамических нарушений. Предложен ряд протоколов для реализации данной стратегии, однако выводы об их эффективности и безопасности в различных исследованиях весьма противоречивы [Rollins K. E. et al., 2019; Ripollés-Melchor J. et al., 2016; Silva-Jr J. M. et al., 2020]. Кроме того, на настоящий момент не существует каких-либо специализированных протоколов, ориентированных на лапароскопические операции, которые бы предусматривали дифференцированный подход к

управлению гемодинамикой с учетом наложения карбоксиперитонеума и особенностей позиционирования пациента [Yates D. R. A. et al., 2014].

Цель исследования: усовершенствовать подходы к обеспечению гемодинамической стабильности во время анестезии при лапароскопических вмешательствах у пациентов с колоректальным раком.

Задачи исследования

1. Изучить частоту интраоперационных критических инцидентов и влияние их на развитие послеоперационных осложнений у пациентов с колоректальным раком при лапароскопических операциях.
2. Оценить информативность неинвазивного мониторинга сердечного выброса, основанного на анализе времени транзита пульсовой волны, при лапароскопических операциях и возможность применения его для выбора тактики целенаправленной поддержки гемодинамики.
3. Проанализировать изменение гемодинамического профиля пациентов и чувствительности к инфузионной нагрузке на разных этапах лапароскопического вмешательства.
4. Разработать алгоритм целенаправленной поддержки гемодинамики, основанный на неинвазивном измерении сердечного выброса, и оценить его эффективность при лапароскопических вмешательствах по поводу колоректального рака.

Научная новизна

Доказано значение снижения интраабдоминального перфузионного давления в развитии послеоперационных осложнений, а его уровень использован в качестве целевого показателя при реализации алгоритма управления гемодинамикой при лапароскопических операциях.

Проведена оценка информативности неинвазивного мониторинга сердечного выброса, основанного на методе анализа времени транзита пульсовой волны, при абдоминальных лапароскопических операциях. Определен уровень порогового значения прироста сердечного индекса, измеряемого с помощью метода анализа времени транзита пульсовой волны, для оценки чувствительности к волеической нагрузке, который составил 20% от исходного, а также показано, что на различных этапах оперативного вмешательства у пациентов меняется восприимчивость к инфузионной нагрузке.

На основании полученных данных разработан и апробирован оригинальный алгоритм управления гемодинамикой, основанный на динамической оценке САД, сАД, ИаПД, различных тестов чувствительности к инфузионной нагрузке больных в зависимости от этапа лапароскопической операции и положения пациента на операционном столе.

Практическая значимость

Данные, полученные в результате проведенного исследования, позволили внедрить в повседневную практику Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова новые подходы к управлению гемодинамикой во время лапароскопических операций у пациентов с колоректальным раком. Полученные данные позволили индивидуализировать подход к коррекции гемодинамических нарушений. В повседневную практику Научно-клинического центра анестезиологии и реаниматологии внедрен мониторинг сердечного выброса, основанный на анализе времени транзита пульсовой волны. Практическое применение протокола коррекции гемодинамических нарушений позволило повысить безопасность плановых лапароскопических операций по поводу колоректального рака. Данные, полученные в настоящем исследовании, используются в процессе последипломного обучения врачей анестезиологов-реаниматологов ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России.

Методология и методы исследования

Проведено исследование, состоящее из ретроспективного и проспективного этапа. На ретроспективном этапе произведена оценка факторов риска развития послеоперационных осложнений. На проспективном этапе был изучен гемодинамический профиль пациентов во время проведения лапароскопических вмешательств, а также информативность неинвазивного мониторинга гемодинамики. На основании полученных результатов был разработан протокол целенаправленной терапии, для проверки эффективности которого проведено рандомизированное исследование. В работе использованы общепринятые методы исследования, основанные на клиническом, лабораторном, инструментальном материале.

Внедрение результатов работы в практику

Результаты диссертационного исследования используются в лечебном и образовательном процессах в Научно-клиническом центре анестезиологии и реаниматологии и кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. академика И.П. Павлова Минздрава России.

Положения, выносимые на защиту

1. Снижение систолического артериального давления на 20% и более от исходного уровня и интраабдоминального перфузионного давления ниже 65 мм рт. ст. в ходе операции являются независимыми предикторами развития послеоперационных осложнений.

2. Неинвазивный мониторинг гемодинамики, основанный на анализе времени транзита пульсовой волны, может быть использован для мониторинга сердечного выброса при лапароскопических операциях по поводу колоректального рака.
3. Гетерогенность гемодинамического профиля и ответа на волевическую нагрузку у пациентов на различных этапах лапароскопического вмешательства обуславливает необходимость внедрения алгоритма управления гемодинамикой, основанного на динамической оценке среднего артериального и интраабдоминального перфузионного давлений, различных тестов чувствительности к инфузионной нагрузке больных в зависимости от этапа лапароскопической операции и положения пациента на операционном столе.
4. Индивидуализированный подход к коррекции гемодинамических нарушений, реализуемый в рамках разработанного протокола целенаправленной терапии, позволяет снизить частоту интраоперационных критических инцидентов и послеоперационных осложнений у пациентов, оперируемых по поводу колоректального рака.

Степень достоверности результатов

Достоверность результатов подтверждается достаточным объемом клинического материала, современными методами исследования и статистического анализа, теоретическим обоснованием полученных результатов. Подготовка, анализ и интерпретация данных проведены с использованием современных методов обработки информации.

Апробация результатов

По теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных ВАК, 2 тезиса научных докладов в журналах, рекомендованных ВАК, 2 тезиса в сборниках зарубежных научных докладов.

Результаты исследования представлены на конференциях: Конгресс «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт-Петербург, 2018 г.), II Конгресс «Актуальные вопросы медицины критических состояний» (Санкт-Петербург, 2019 г.), European Society of Anesthesiology Annual congress 2018 (Копенгаген, 2018 г.), European Society of Critical Care Medicine LIVES Annual Congress 2019 (Берлин, 2019 г.). Результаты исследования использованы для подготовки лекций на Межрегиональной научно-практической конференции «Хирургический больной - междисциплинарный подход с позиций доказательной медицины: FastTrack и не только» (Санкт-Петербург, 2019 г.), Научно-

практической конференции с международным участием «Рак желудка от А до Я» (Санкт-Петербург, 2020 г.).

Структура и объем диссертации

Работа изложена на 139 страницах машинописного текста, содержит 15 рисунков и 15 таблиц. Библиографический список содержит 137 источников литературы, из них 6 отечественных и 131 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Дизайн исследования

Исследование носило ретроспективно-проспективный характер и было проведено в несколько этапов. Работа выполнена в отделении анестезиологии-реанимации №2 Научно-клиническом центре анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И. П. Павлова Минздрава России, протокол № 12/2017 от 18.12.2017.

На первом этапе был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, подвергавшихся плановому оперативному лечению по поводу колоректального рака в клинике ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России в период 2015-2017 гг. Для оценки факторов риска развития послеоперационных осложнений были проанализированы истории болезни 100 пациентов, выбранные случайным образом, отвечающие критериям включения: возраст более 18 лет, неметастатическая стадия рака прямой или ободочной кишки, лапароскопическое вмешательство более 120 мин., Критерии исключения: интраоперационная конверсия доступа, интраоперационное обнаружение отдаленных метастазов, длительность операции менее 120 мин.

На проспективном этапе исследования (2017-2019 гг.) решались задачи, связанные с изучением гемодинамического профиля пациентов во время анестезии, валидизацией метода неинвазивного мониторинга гемодинамики, разработкой и анализом результатов использования алгоритма ЦНТ. На этом этапе в исследование включили 176 больных. Первоначально произвели оценку возможности использования неинвазивного мониторинга гемодинамики, основанного на анализе времени транзита пульсовой волны (путем сравнения с транспищеводной доплерографией) при лапароскопических вмешательствах и оценку гемодинамического профиля пациентов. Эту часть работы выполнили в группе из 16-ти пациентов, соответствующих общим и дополнительными критериям включения, а именно: наличие синусового ритма, отсутствие патологии клапанного аппарата сердца и

кардиохирургических вмешательствах в анамнезе. Критериями исключения на этом этапе исследования стали: развитие аритмии в ходе операции, невозможность обеспечения непрерывного измерения сердечного индекса и ударного объема ввиду технических сбоев. Оценку гемодинамического профиля одновременно осуществляли с помощью ТПДГ и аппаратом VismoPVM-2701 (NihonCOHDEN, Japan).

Для разработки и оценки алгоритма целенаправленной терапии и контроля гемодинамики у оперируемых пациентов было проведено рандомизированное исследование, включившее в себя 160 пациентов. Группу 1 (контрольную) составили пациенты (n=80), у которых во время операции использовали «рутинный» подход при определении тактики гемодинамической поддержки. В группу 2 (группа ЦНТ) вошли 80 пациентов, у которых в ходе операции контроль гемодинамики осуществляли с использованием разработанного нами алгоритма целенаправленной терапии.

К критериям включения на этом этапе были добавлены: наличие синусового ритма, отсутствие патологии клапанного аппарата сердца и кардиохирургических вмешательствах в анамнезе. Дополнительным критерием исключения явилась невозможность реализации алгоритма целенаправленной терапии, а также появление аритмии в интраоперационном периоде.

Общая схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

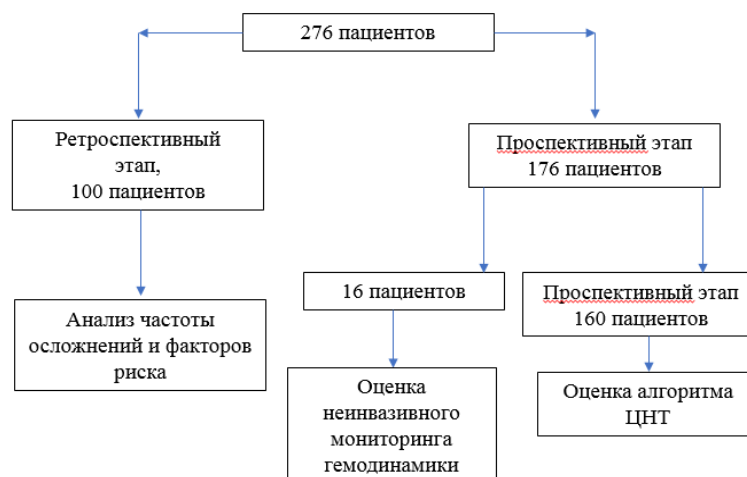


Рисунок 1 - Общая схема дизайна исследования

Характеристика больных, включенных в исследование

Основные данные о пациентах, включенных в исследование на обоих этапах, представлены в таблице 1. Группы значительно не отличались по представленным параметрам.

Таблица 1 – Характеристика больных, включенных в исследование на обоих этапах

Параметр	Ретроспективный этап, n = 100	Проспективный этап, n = 164 (включено в окончательный анализ)	P
Средний возраст, лет	69,1±11,1	71,5±8,7	0,371
Пол (М/Ж)	68 (68%)/34(34%)	102 (62,1%)/62(37,8%)	1,0
ASA II	29 (29%)	47 (28,6%)	1,0
ASA III	71 (71%)	117 (71,3%)	1,0
Оперативное вмешательство			
Ls передняя резекция прямой кишки	26 (26%)	46 (28%)	
Ls левосторонняя гемиколэктомия	14 (14%)	23 (14%)	
Ls правосторонняя гемиколэктомия	23 (23%)	70 (42,6%)	
Ls резекция сигмовидной кишки	20 (20%)	25 (15,2%)	
Ls-ассистированная колэктомия	8 (8%)	-	
Ls-ассистированная брюшно-промежностная экстирпация	9 (9%)	-	

Примечание: Ls – лапароскопическая.

Методы исследования

Методика проведения ретроспективного этапа исследования

На ретроспективном этапе были проанализированы данные анестезиологических карт и протоколов анестезии. Производился анализ критических инцидентов, к которым относили: снижение систолического АД более чем на 20% от исходного, снижение сАД менее 65 мм рт. ст. и/или снижение ИаПД менее 65 мм рт. ст. на этапах наложенного карбоксиперитонеума, тахикардия более 120 в мин., брадикардия менее 60 в мин (если данные изменения возникали в ходе анестезии и не выявлялись на предоперационном этапе). Также была произведена оценка частоты развития осложнений в послеоперационном периоде по классификации Clavien-Dindo, анализировались осложнения степени III и выше.

Всем пациентам была проведена сочетанная анестезия: общую комбинированную с использованием десфлурана и эпидуральной анальгезией. Установка эпидурального катетера осуществлялась на уровне Th₉-Th₁₀, заводили краниально на 4-5 см., далее производилось болюсное введение 5 мл 0,375% р-ра ропивакаина, в дальнейшем осуществлялась инфузия ропивакаина в виде 0,2% раствора со скоростью 4-10 мл/ч в течение операции. Индукция осуществлялась пропофолом 2 мг/кг, фентанилом 3 мкг/кг, миорелаксацию рокуронием 0,6 мг/кг, поддержание анестезии осуществляли десфлураном. В обеих группах производился неинвазивный мониторинг СВ, основанный на анализе времени транзита пульсовой волны (esCCO, NihonCOHDEN, Japan).

Методика проведения проспективного этапа исследования

Методика оценки информативности неинвазивного мониторинга гемодинамики и гемодинамического профиля пациентов

На проспективном этапе исследования, для оценки изменения гемодинамических показателей в течение операции, а также информативности данных, получаемых с помощью неинвазивного мониторинга сердечного выброса, основанного на оценке времени задержки пульсовой волны, интраоперационный мониторинг гемодинамики проводился с использованием монитора VismoPVM-2701 (NihonKohden, Япония) параллельно с применением транспищеводной доплерографии (DeltexMedical, CardioQP). Подобное исследование было проведено у 16 пациентов.

Оценка СВ, СИ, УО, ИУО проводилась до индукции анестезии (1), после индукции анестезии до наложения карбоксиперитонеума до «теста с подъемом ног» (2), после помещения пациента в положение Тренделенбурга (после «теста с подъемом ног») (3), после наложения карбоксиперитонеума в горизонтальном положении (4), во время лапароскопии до теста с малообъемной инфузией (5), во время лапароскопии после выполнения теста с малообъемной инфузией (6). Всего зафиксировано 96 попарных измерения сердечного индекса и индекса ударного объема. Производилась оценка точности измерения сердечного индекса с помощью неинвазивной технологии, а также возможности неинвазивного мониторинга в определении чувствительности к волеической нагрузке. Малообъемную инфузию осуществляли сбалансированным кристаллоидным раствором в объеме 150-200 мл. Методика анестезии была такой же, как и у остальных пациентов, включенных в основной массив.

Методика проведения исследования эффективности использования алгоритма ЦНТ

Число пациентов для решения данной задачи составило 160 человек (80 пациентов – контрольная группа, 80 пациентов – группа ЦНТ). Интраоперационный мониторинг включал в себя: ЭКГ, АД (неинвазивно), SpO₂, мониторинг энтропии, нервно-мышечной проводимости с помощью монитора S/5 Datex (Финляндия). Показатели esCCO и esSV в обеих группах измеряли с помощью монитора VismoPVM-2701 (NihonKohden, Япония). В ходе операции контролировали показатели красной крови, газового состава и кислотно-основного состояния артериальной и венозной крови.

В контрольной группе поддержку гемодинамики осуществляли, исходя из значений сАД или интраабдоминального перфузионного давления во время лапароскопии (ИаПД, формула расчета: ИаПД = сАД – ВБД, при этом сАД/ИаПД поддерживалось на уровне более 65 мм рт.ст.

В группе ЦНТ решение о назначении инфузионной терапии и/или вазопрессорной и/или инотропной поддержки принималось в соответствии с предложенным алгоритмом ЦНТ.

Данный алгоритм предусматривал: а) оценку изменений сердечного индекса в ответ на увеличение преднагрузки с помощью неинвазивной технологии мониторинга сердечного выброса, б) ориентацию на величину не только среднего артериального, но и внутрибрюшного перфузионного давления, в) применение тестов на чувствительность к волемической нагрузке в динамике.

Тесты на чувствительность к инфузионной нагрузке проводились несколько раз в ходе оперативного вмешательства:

1. После индукции до наложения пневмоперитонеума производился модифицированный тест с подъемом ног. В условиях операционной тест с поднятием ног был имитирован положением Тренделенбурга. Если прирост СИ составлял более 20% от исходного, то пациент расценивался как «респондер», и это являлось основанием для инфузии дополнительного объема сбалансированного кристаллоидного раствора. Отсутствие прироста СИ расценивалось как отсутствие ответа на волемическую нагрузку, объем инфузии не увеличивали.

2. После наложения карбоксиперитонеума при снижении САД на 15% или СИ менее 2,5 л/мин/м² или более чем на 20% от исходного, или ИаПД до 70 мм рт. ст. чувствительность к инфузионной нагрузке определяли с помощью теста с малообъемной инфузией 150-200 мл сбалансированного кристаллоидного раствора. Дальнейшая инфузионная терапия проводилась при приросте СИ более чем на 20%. Если прирост СИ составлял менее 20%, чувствительность к инфузионной нагрузке расценивалась как низкая, и

целевые значения сАД, САД, СИ и ИаПД поддерживались с помощью вазопрессорной и/или инотропной поддержки. Инотропная поддержка адреналином назначалась при СИ менее 2,5 л/мин/м² (или 80% от исходного) при отсутствии ответа на инфузионную и/или вазопрессорную поддержку. Исходным АД и СИ для этапа индукции считали среднее между тремя последовательными измерениями в течение 10 мин. В дальнейшем за «исходное» давление и СИ принимались относительные величины давления и СИ, находящиеся в пределах одного значения $\pm 10\%$ в течение 10 мин.

Схема реализации алгоритма представлена на рисунке 2.

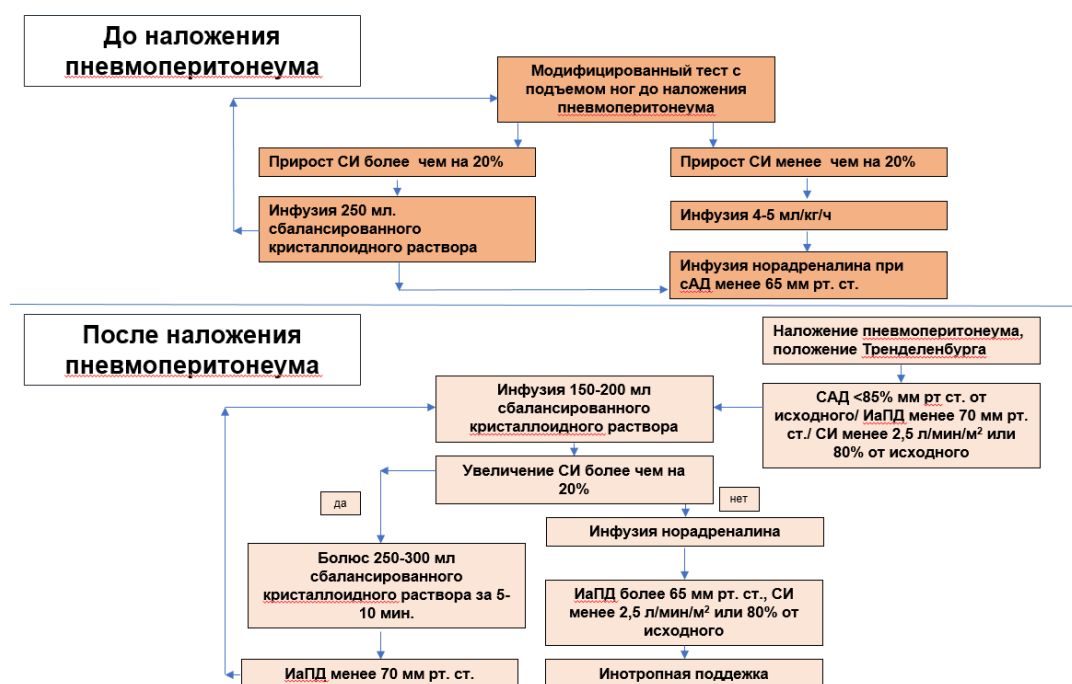


Рисунок 2 - Алгоритм целенаправленной терапии

В проспективном исследовании оценивались: параметры гемодинамики в обеих группах, объем инфузии, доза вазопрессорной поддержки, уровень лактата, ВЕ, параметры доставки и потребления кислорода, осложнения категории III и выше по классификации Clavien-Dindo. Для оценки развития острого почечного повреждения определялась концентрация сывороточного креатинина до операции и через 1 сутки после выполнения хирургического вмешательства. Критерии острого почечного повреждения определялись в соответствии с рекомендациями KDIGO.

Статистический анализ

Статистический анализ проводили в программе IBM SPSS Statistics v. 20.0. Для оценки характера распределения в совокупности по выборочным данным использовали тест Колмогорова-Смирнова, для оценки равенства дисперсий применяли критерий Левена.

Результаты для количественных данных, имеющих нормальное распределение и равные дисперсии, представлены как среднее и стандартное отклонение ($M \pm SD$); для данных, имеющих ненормальное распределение или неравные дисперсии, представлены в виде медианы, 25-й и 75-й перцентилей. Данные из совокупностей с нормальным распределением и равными дисперсиями сравнивали с помощью t - критерия Стьюдента для независимых выборок с поправкой Бонферрони на множественные сравнения в случае повторных измерений. Сравнение данных из совокупностей с распределением, отличающимся от нормального, а также при неравных дисперсиях проводили с применением критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения в случае повторных измерений. Для анализа категориальных переменных использовали таблицы сопряженности и χ^2 . Анализ факторов риска производили с помощью регрессионного анализа. Для оценки чувствительности и специфичности неинвазивного мониторинга СВ для определения чувствительности к инфузионной нагрузке проводили ROC-анализ. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка частоты и факторов риска развития осложнений

Результаты ретроспективного анализа историй болезни пациентов показали, что осложнения III и более степени по классификации Clavien-Dindo были выявлены у 16 пациентов (всего 33 эпизода). Среди осложнений преобладали: нагноение послеоперационной раны ($n = 9$ (27,3%), из них IIIa ст. - 7, IIIb - 2), несостоятельность анастомоза ($n = 5$ (15,16%) IV ст.), развитие абсцессов в области оперативного вмешательства ($n = 5$ (15,16%) IIIb ст.), развитие острых язв желудочно-кишечного тракта ($n = 3$ (9%): 2 - IIIb ст. и 1 - IVb ст.), парез кишечника с развитием динамической кишечной непроходимости ($n = 1$ (3%) IVa ст., $n = 1$ (3%) IVb ст.), сепсис ($n = 6$ (18,2%)), септический шок ($n = 3$ (9%)). Отмечено 4 летальных исхода.

Для определения модифицируемых факторов риска развития послеоперационных осложнений была оценена частота развития критических инцидентов: максимальный процент САД, минимальное САД, ИАПД, эпизоды бради- и тахикардии. Полученные данные представлены в табл. 2.

Таблица 2 – Факторы риска развития осложнений у пациентов с осложненным и неосложненным течением послеоперационного периода

Фактор	Пациенты с неосложненным течением послеоперацион- ного периода, n = 84	Пациенты с осложненным течением послеоперацион- ного периода, n = 16	p
Медиана максимального снижения САД от исходного (%)	22,56 (14,1; 36)	38 (32,6; 43,6)	<0,001
Общее кол-во критических инцидентов	1 (1; 2)	3 (3; 4)	<0,001
Минимальное сАД, мм рт. ст.	69 (66; 73)	55,5 (46,7; 62,2)	<0,001
ИаПД, мм рт. ст.	69 (66; 73)	56,8 (49,2; 60)	0,002
Минимальная ЧСС	65,6±12	56,3±13	0,006
Максимальная ЧСС	93,6±12	91,8±9	0,512

Развитие более двух критических инцидентов в течение операции значительно повышали риск развития послеоперационных осложнений у пациентов данной группы (χ^2 44,016, $p < 0,001$, OR 44,3, CI 10,46-187,9).

При построении множественной регрессионной модели было выявлено, что независимыми факторами риска развития осложнений являются снижение САД более чем на 20% и ИаПД менее 65 мм рт. ст. (табл. 3).

Таблица 3 – Многофакторный регрессионный анализ факторов риска развития послеоперационных осложнений

Фактор	OR	CI 95%	P
Снижение САД более чем на 20%	1,535	1,095-2,152	0,013
Минимальное сАД менее 65 мм рт. ст.	0,958	0,914-1,003	0,06
ИаПД менее 65 мм рт. ст.	0,755	0,611-0,932	0,009
ЧСС мин.	0,910	0,805-1,029	0,132
ЧСС макс.	1,094	0,977-1,224	0,120

Интраоперационная гипотензия, по данным литературы, может являться важным элементом в развитии бактериальной транслокации, несостоятельности анастомоза и иных осложнений [Van Rooijen S. J. et al., 2016; Doudakmanis C. et al., 2021], что находит отражение и в нашей работе.

Оценка информативности неинвазивного мониторинга гемодинамики и гемодинамического профиля в ходе операции

Для оценки гемодинамического профиля использовали данные, полученные методом ТПДГ. До индукции средний СИ у пациентов, включенных в исследование, составил $2,4 \pm 0,47$ л/мин/м², после индукции до позиционирования в положение Тренделенбурга средний СИ составил $2,94 \pm 0,68$ л/мин/м² ($p = 0,161$). После проведения модифицированного теста с подъемом ног (положение Тренделенбурга) отмечено значимое нарастание среднего значения СИ до $3,4 \pm 0,73$ л/мин/м² ($p < 0,001$). Ответ на изменение положения тела у всех пациентов был разнороден. Так, увеличение СИ более чем на 15% зафиксировано у 10 пациентов (62,5% пациентов). У одного пациента (6,2%) отмечено, напротив, снижение СИ, которое составило $0,11$ л/мин/м² (3,4%). У 5 (31,25%) пациентов повышение СИ составило менее 15%. В дальнейшем при наложении карбоксиперитонеума СИ имел тенденцию к снижению до $2,94 \pm 0,68$ л/мин/м² ($p = 0,079$). Во время операции СИ менялся незначительно и к моменту проведения теста с малообъемной инфузией составлял $3,06 \pm 0,65$ л/мин/м² ($p = 0,156$).

После проведения теста с волемической нагрузкой во время операции СИ увеличился в среднем до $3,35 \pm 0,58$ л/мин/м² ($p < 0,001$), при этом увеличение более чем на 15% отмечено у 5 пациентов (31,25% пациентов). У одного пациента зафиксировано снижение СИ на 0,83%, у 10 пациентов (62,5% пациентов) прирост СИ составил менее 15% (в сравнении с данными теста с подъемом ног $\chi^2 3,33$, $p = 0,068$).

Полученные результаты подтвердили гетерогенность гемодинамического ответа на волемическую нагрузку и необходимость более дифференцированного подхода при определении лечебной тактики, основанной на результатах тестов чувствительности к инфузионной нагрузке.

Для оценки информативности данных, получаемых с помощью неинвазивного мониторинга, основанного на анализе времени транзита пульсовой волны во время лапароскопических вмешательств, получаемые данные при проведении неинвазивного мониторинга, сопоставлялись с данными ТПДГ. Всего было выполнено 96 попарных измерений, результаты которых представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Показатели индекса ударного объема и сердечного индекса в различных точках сравнения

Точка исследования	ИУО, ТПДГ	ИУО, PWTT	P	СИ, ТПДГ	СИ, PWTT	P
До индукции	43,7±6,2	43,1±6,89	0,324	2,4±0,47	2,36±0,37	0,148
До теста в положении Тренделенбурга	39,45±4,97	36,9±4,3	< 0,001	2,94±0,68	2,75±0,62	< 0,001
После теста «положение Тренделенбурга»	45,9±5,2	44,1±4,9	< 0,001	3,4±0,73	3,3±0,7	< 0,001
При наложении карбоксиперитонеума	42±8,3	38,9±8,9	< 0,001	2,94±0,68	2,75±0,62	< 0,001
До теста с малообъемной инфузией	42,09±8,3	39,1±9,1	< 0,001	3,06±0,65	2,86±0,69	< 0,001
После теста с малообъемной инфузией	47,0±7,07	45±7	< 0,001	3,35±0,58	3,2±0,57	< 0,001

Примечание: ИУО – индекс ударного объема, мл/м², СИ – сердечный индекс, л/мин/м²

При проверке гипотезы об отсутствии значимых отличий выявлена статистически значимая разница в показателях СИ: 0,17±0,1 мл/мин/м² (одновыборочный t-тест, $p < 0,001$) и ИУО : 1,56±1,95 мл/мин/м² (одновыборочный t-тест, $p < 0,001$). Несмотря на имеющуюся статистическую разницу, с клинических позиций данное расхождение не представляется значимым. Для оценки чувствительности и специфичности неинвазивного мониторинга для определения чувствительности к инфузионной нагрузке проведен ROC-анализ. Пороговым значением для определения чувствительности к инфузии было принято увеличение СИ на 15% и более. При изменении положения пациента в положение Тренделенбурга чувствительность PWTT составила 100% (95% CI 69,5%-100,00%), специфичность 66,6% (95% CI 22,28%-95,67%). При проведении теста с малообъемной инфузией чувствительность определения

изменений СИ неинвазивным методом составила 100% (95% CI 47,82%- 100,0%), специфичность 81,82% (95% CI 48,22%-97,72%). Пороговое значение для определения «респондеров», по данным неинвазивного мониторинга, составила 20,02% (чувствительность 86,7%, специфичность 94,1%). Мы выбрали для дальнейшей разработки алгоритма пороговое значение в виде 20% прироста СИ.

Неинвазивный мониторинг, основанный на анализе PWTT, был признан удовлетворительным с точки зрения определения динамики СИ, а значение его прироста, равное 20%, показателем, на который ориентировались в дальнейшем при использовании алгоритма целенаправленной терапии.

Анализ эффективности алгоритма целенаправленной терапии

По результатам исключения пациентов из анализа по техническим причинам и критериям исключения группа 1 (контрольная) составила 75 пациентов, группа 2 (основная) – 73 пациента.

Анализ показателей гемодинамики не продемонстрировал значимой разницы в величине САД, сАД во всех точках измерения, кроме точки после завершения лапароскопии. После этапа наложенного карбоксиперитонеума САД составило 112 ± 13 мм рт. ст. в группе 1 и 121 ± 16 в группе №2 ($p < 0,001$). сАД после окончания лапароскопии было значимо больше в группе ЦНТ: так, в контрольной группе оно составило 80 ± 11 мм рт. ст., в то время как в группе ЦНТ 89 ± 13 мм рт. ст. ($p < 0,001$).

ИаПД через час после наложения карбоксиперитонеума оказалось выше в группе ЦНТ, чем в контрольной группе: $70,7 \pm 9,3$ мм рт. ст. vs $65,5 \pm 15,5$ мм рт. ст. ($p < 0,001$).

СИ был значимо выше в группе ЦНТ после индукции и проведения тестов на чувствительность к волеической нагрузке ($2,41 \pm 0,49$ л/мин/м² vs $2,71 \pm 0,59$ для групп №1 и 2, соответственно, $p = 0,004$), через 1 час после начала операции ($2,9 \pm 1,17$ л/мин/м² в группе №1 и $3,34 \pm 0,92$ л/мин/м² в группе №2, $p = 0,044$) и по завершению лапароскопического этапа операции ($2,76 \pm 0,53$ л/мин/м² vs $3,2 \pm 0,61$ л/мин/м² для групп 1 и 2, соответственно, $p = 0,004$).

Общее количество критических инцидентов при сравнении двух групп составляло: 2 (1; 3) в контрольной группе vs 1 (0; 2) в группе ЦНТ, $p < 0,001$.

При анализе особенностей терапии в исследуемых группах пациентов, общий объем инфузии оказался значимо меньшим у пациентов группы ЦНТ: 2750 (2375; 3000) мл vs 3500 (3000; 4000) мл ($p < 0,001$), однако, средний объем введенной жидкости до наложения карбоксиперитонеума у них был значимо большим. Вероятно, более раннее выявление «респондеров» позволяло своевременно компенсировать скрытую гиповолемию и требовало меньших усилий для поддержания целевых показателей гемодинамики. Более низкие

совокупные дозы норадреналина, израсходованные в процессе анестезии у пациентов 2-й группы, подтверждали это предположение.

Объем инфузионно-трансфузионной терапии, характер вазопрессорной и инотропной поддержки представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Сравнительная оценка инфузионно-трансфузионной терапии и вазопрессорной/инотропной поддержки в исследовательских группах

Показатели	Группа 1 (контроль)	Группа 2 (ЦНТ)	P
Общий средний объем инфузионно-трансфузионной терапии (мл), в том числе:	3500 (3000;4000)	2500 (2250; 3000)	<0,001
- коллоидов	500 (0; 1000)	0 (0; 500)	0,004
- кристаллоидов	3000 (2500; 3000)	2250 (2000; 2500)	<0,001
Средний объем инфузии до наложения карбоксиперитонеума, мл	700 (900; 1250)	1000 (750; 1500)	0,015
Максимальная доза норадреналина (в ходе операции), мкг/кг/мин			
- во время лапароскопии	0,04 (0,03; 0,08)	0 (0; 0,04)	<0,001
- после лапароскопии	0,02 (0; 0,04)	0 (0; 0,04)	0,06
Кумулятивная доза норадреналина, мкг/кг	9,1 (5,4; 16)	0 (0; 7,63)	<0,001
Медиана максимальной дозы адреналина во время лапароскопии, мкг/кг/мин (данные представлены только для пациентов, получивших адреналин)	0,035 (0,025; 0,04)	0,03 (0,02; 0,04)	0,491

Признаки острого почечного повреждения в раннем послеоперационном периоде у пациентов обеих групп отсутствовали.

При анализе других послеоперационных осложнений было выявлено, что осложнения III-V степени по Clavien-Dindo наблюдались у 10-ти человек в контрольной группе и у 4-х в

группе ЦНТ (χ^2 2,226, $p = 0,103$). Всего зарегистрировано 13 эпизодов в контрольной группе и 5 в группе ЦНТ (χ^2 3,806, $p = 0,052$). Среди них преобладали: нагноение послеоперационной раны ($n = 4$ в группе 1 и $n = 2$ в группе 2, III ст.), несостоятельность анастомоза ($n=1$ в группе 1, IV ст.), развитие острых язв желудка и тонкой кишки, осложненные перитонитом (3 случая в группе 1 и 1 случай в группе 2, IVa-b ст.), формирование тазового абсцесса ($n = 3$ в группе 1 и $n = 2$ в группе 2, III-IVb ст.). У одного пациента контрольной группы в отдаленном послеоперационном периоде развился инфаркт миокарда, а еще у одного - гнойно-некротический целлюлофасцит, осложнившийся септическим шоком ($n = 1$, IVb ст.). Летальные исходы ($n = 2$) были только среди пациентов контрольной группы. Абсолютное снижение риска развития эпизода осложнений составило 10,48% (CI 0,14%; 20,83%), NNT 9,5.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов, оперируемых лапароскопическим способом по поводу колоректального рака, развитие более двух критических инцидентов в ходе оперативного вмешательства значительно повышает риск развития послеоперационных осложнений (χ^2 43,161, $p<0,001$).

2. Использование лапароскопической технологии не ведет к искажению данных, получаемых с помощью неинвазивного мониторинга сердечного выброса, основанного на анализе времени транзита пульсовой волны, что позволяет использовать его для определения ответа на инфузионную нагрузку и, соответственно, для выбора тактики целенаправленной поддержки гемодинамики у больных при лапароскопических операциях на толстой кишке.

3. В зависимости от этапа лапароскопического вмешательства способность пациентов отвечать на инфузионную нагрузку может меняться. По результатам работы, до наложения карбоксиперитонеума 62,5% пациентов относились к категории «респондеров», а после наложения карбоксиперитонеума лишь 31,2% (χ^2 3,33, $p = 0,068$).

4. Использование предложенного алгоритма целенаправленной терапии позволило индивидуализировать лечебную тактику по коррекции гемодинамических нарушений в ходе проведения лапароскопических операций у больных с колоректальным раком с уменьшением общего объема инфузии (2750 vs 3500 мл ($p < 0,001$)) и доз препаратов для вазопрессорной поддержки (9,1 мкг/кг (5,4; 16) vs 0 (0; 7,63), $p<0,001$).

5. Применение алгоритма целенаправленной поддержки гемодинамики привело к значимому уменьшению частоты развития критических инцидентов в ходе анестезии и снижению риска развития послеоперационных осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов высокого анестезиологического риска, оперируемых лапароскопическим способом, рекомендуется использовать расширенный мониторинг, включающий в себя, наряду с рутинными гемодинамическими параметрами, оценку сердечного выброса, чувствительности к инфузионной нагрузке, расчет интраабдоминального перфузионного давления.
2. Чувствительность к инфузионной нагрузке у пациентов, оперируемых из лапароскопического доступа, рекомендуется оценивать в динамике с учетом этапов оперативного вмешательства. До наложения карбоксиперитонеума перевод в положение Тренделенбурга может быть использован вместо теста с подъемом ног; после инсуффляции газа для оценки чувствительности к инфузионной нагрузке целесообразно применять тест с малообъемной инфузией.
3. На лапароскопическом этапе операции при проведении общей анестезии необходимо предотвращать снижение систолического давления более чем на 20% от исходного уровня, а также не допускать снижения интраабдоминального перфузионного давления ниже 65 мм рт. ст.
4. При применении неинвазивного мониторинга гемодинамики, основанного на анализе времени транзита пульсовой волны, критерием положительного ответа на волевическую нагрузку (выявление «респондеров») является увеличение порогового значения СИ на 20% и более.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным является изучение возможностей мониторинга, основанного на методе анализа времени транзита пульсовой волны в условиях лапароскопических операций на других органах брюшной полости. Актуальным представляется изучение предложенного нами протокола управления гемодинамикой при выполнении лапароскопических операций у пациентов с новообразованиями иных локализаций. Необходимо установить группы пациентов, у которых применение индивидуализированных протоколов целенаправленного управления гемодинамикой может снизить риски развития неблагоприятных исходов после хирургического вмешательства.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Инфекционные осложнения после колопроктологических операций: эпидемиология, патогенез и профилактика / И. В. Шлык, А. А. Захаренко, В. А. Панафидина [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии.. – 2015. – Т. 12. – №6. – С. 86-92.**
2. **Влияние интраоперационной внутрибрюшной гипертензии на течение послеоперационного периода у пациентов, оперируемых по поводу колоректального рака / И. В. Шлык, А. А. Захаренко, В. А. Панафидина [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т.14. – №6. – С. 28-36.**
3. Панафидина, В.А. Веноартериальная разница парциального напряжения углекислого газа (δp_{CO_2}) как маркер гипоперфузии у пациентов, оперируемых лапароскопическим способом по поводу колоректального рака / В. А. Панафидина, И. В. Шлык // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15. – №3. – С. 70-71.
4. Панафидина, В.А. Целенаправленная гемодинамическая поддержка при лапароскопических вмешательствах у пациентов с колоректальным раком / В. А. Панафидина, И. В. Шлык // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 16. – №3. – С. 90-91.
5. **Панафидина, В. А. Целенаправленная поддержка гемодинамики при лапароскопических вмешательствах у пациентов с колоректальным раком / В. А. Панафидина, И. В. Шлык // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 16. – №1. – С. 29-36.**
6. Panafidina, V. Central venous-to-arterial carbon dioxide gradient usefulness during laparoscopic operations / V.Panafidina, I. Shlyk // European Journal of Anesthesiology. - 2018. – Vol. 35. – eSupplement 56. – URL: https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Documents/ESA_Abstracts_2018.pdf (дата обращения 24.10.2021).
7. Panafidina, V. Perioperative goal-directed therapy improves hemodynamic stability during elective laparoscopic colorectal surgery / V. Panafidina, I. Shlyk // ESICM LIVES 2019. Intensive Care Medicine Experimental. – 7(S3). – URL: <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0265-y> (дата обращения 24.10.2021).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

ВБД – внутрибрюшное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ИаПД – интраабдоминальное перфузионное давление

ИУО – индекс ударного объема

ОЦК – объем циркулирующей крови

САД – систолическое артериальное давление

сАД – среднее артериальное давление

СВ – сердечный выброс

СИ – сердечный индекс

ТПДГ – транспищеводная доплерография

ЦНТ – целенаправленная терапия

ЧСС – частота сердечных сокращений

ASA – American Society of Anesthesiologists

PWTT – pulse wave transit time