

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный  
медицинский университет имени академика И.П. Павлова»  
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**ПАНАФИДИНА**

**Валерия Александровна**

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

3.1.12. – Анестезиология и реаниматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
Шлык Ирина Владимировна  
д.м.н.

Санкт-Петербург – 2021

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ОГЛАВЛЕНИЕ .....	2
ВВЕДЕНИЕ .....	5
Актуальность проблемы .....	5
Степень разработанности темы .....	6
Цель работы .....	7
Задачи исследования .....	7
Научная новизна .....	7
Практическая значимость .....	8
Методология и методы исследования .....	9
Внедрение результатов работы в практику .....	9
Положения, выносимые на защиту .....	9
Степень достоверности результатов .....	10
Апробация результатов .....	11
Список публикаций .....	11
Личный вклад автора в исследовании .....	12
Структура и объем диссертации .....	13
Глава 1 .....	14
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1 Эпидемиология и факторы риска развития осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с колоректальным раком .....	14
1.2 Эффекты карбоксиперитонеума .....	19

1.2.2 Влияние на функцию внешнего дыхания .....	22
1.2.3 Влияние на перфузию внутренних органов и зону операции .....	23
1.3 Роль гемодинамического мониторинга в предупреждении развития неблагоприятных эффектов карбоксиперетонеума .....	26
1.3.1 Клинические аспекты физиологии кровообращения .....	26
1.4 Методы гемодинамического мониторинга в интраоперационном периоде .....	29
1.4.1 Инвазивный мониторинг гемодинамики. ....	29
1.4.2. Минимально инвазивный и неинвазивный мониторинг гемодинамики .....	30
1.5 Обзор протоколов целенаправленной терапии .....	34
Глава 2 .....	48
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	48
2.1 Дизайн исследования .....	48
2.2 Характеристика больных, включенных в исследование.....	50
2.3 Методы исследования.....	52
2.3.1 Методика проведения ретроспективного этапа исследования.....	52
2.3.2 Методика проведения проспективного этапа исследования .....	53
2.3.2.1 Методика оценки гемодинамического профиля пациентов и информативности неинвазивного мониторинга гемодинамики .....	53
2.3.2.2 Методика проведения исследования эффективности использования алгоритма ЦНТ.....	54
2.4 Статистический анализ .....	58

Глава 3 .....	60
РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ .....	60
3.1 Оценка частоты и факторов риска развития осложнений .....	60
3.2 Оценка гемодинамического профиля в ходе операции и информативности неинвазивного мониторинга гемодинамики .....	67
3.2.1 Оценка гемодинамического профиля пациентов.....	68
3.2.2 Оценка информативности неинвазивного мониторинга гемодинамики .....	72
3.3 Анализ эффективности алгоритма целенаправленной терапии .....	76
3.3.1 Оценка тестов на чувствительность к волемической нагрузке .....	80
3.3.3 Инфузионно-трансфузионная, вазопрессорная и инотропная поддержка в различных группах .....	92
3.3.4 Параметры доставки и потребления кислорода в исследуемых группах .....	94
3.4 Анализ частоты послеоперационных осложнений в различных исследовательских группах.....	98
3.5 Анализ подгрупп высокого анестезиологического риска.....	103
Глава 4 .....	109
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	109
ВЫВОДЫ .....	123
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	125
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	126
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	128

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность проблемы

Колоректальный рак является одним из самых распространенных злокачественных новообразований. Он занимает 3 место по распространенности среди всех злокачественных новообразований [23]. Большинство пациентов, у которых диагностируется данная патология, относятся к пациентам пожилого и старческого возраста, которые в связи с имеющейся сопутствующей патологией являются достаточно сложными для ведения в интраоперационном периоде. Именно эта категория пациентов относится к группе высокого риска, которая составляет около 10% от всех пациентов, подвергающихся оперативному лечению [96].

Европейское исследование исходов после хирургических вмешательств демонстрирует 4% послеоперационную, внутригоспитальную смертность [96]. В исследовании, выполненном The International Surgical Outcomes Study group в 2016 году, общая летальность после плановых оперативных вмешательств составила 0,5%, а у пациентов с развившимися осложнениями - 2,8%, что эквивалентно смерти в 1 из 35 случаев осложнений послеоперационного периода, включая «малые» хирургические вмешательства [68]. Целенаправленная поддержка гемодинамики в интраоперационном периоде (ЦНТ) является одной из мер, применение которой может снизить вероятность развития послеоперационных осложнений как в «открытой», так и «лапароскопической» хирургии [21, 30, 49, 110]. Однако, несмотря на большое число исследований и мета-анализов, ряд аспектов подобной тактики нельзя считать полностью отработанными и легко реализуемыми на практике.

Одним из тестов, применяемых в ситуациях, связанных с риском развития нестабильности гемодинамики, является тест на чувствительность к волеической нагрузке. Положительный ответ на водную нагрузку позволяет отнести пациента к группе «респондеров», отрицательный свидетельствует о необходимости коррекции иных факторов, кроме гиповолемии [30]. Однако многие протоколы,

ориентированные на подобный подход, предполагают использование инвазивного мониторинга [30, 49], что значительно ограничивает возможность их рутинного применения. Более того, многие подходы по контролю за инфузионной нагрузкой, отработанные в условиях «открытой» хирургии, не являются оптимальными при применении их в условиях лапароскопических вмешательств, т.к. при этом не принимается во внимание влияние повышенного внутрибрюшного давления на состояние спланхического кровотока и перфузию органов брюшной полости [49].

### **Степень разработанности темы**

Послеоперационные осложнения являются значимой проблемой у пациентов, оперируемых по поводу колоректального рака [133, 81]. Было показано, что интраоперационная гипотензия является важным фактором риска осложнений в периоперационном периоде [75, 76, 113, 124], однако, в настоящее время нет единых подходов к профилактике существенных гемодинамических изменений. В последние годы уделяется большое внимание теме коррекции гемодинамических сдвигов в интраоперационном этапе. Изучаются различные подходы к коррекции волемического статуса, которые бы позволили предотвратить снижение доставки кислорода и перфузии внутренних органов. Среди таких подходов можно выделить целенаправленную терапию, которая предусматривает восполнение ОЦК и/или применение вазопрессорной/инотропной поддержки в зависимости от необходимости коррекции мониторируемых параметров гемодинамики. Существует большое число исследований, а также систематических обзоров и мета-анализов, которые показывают противоречивые результаты в отношении эффективности и безопасности применяемых протоколов [27, 50, 21, 42, 118]. Кроме того, разнообразие самих протоколов затрудняет их оценку. На настоящий момент не существует каких-либо специализированных протоколов для лапароскопических операций, которые бы предусматривали дифференцированный

подход к управлению гемодинамикой с учетом наложения карбоксиперитонеума и позиционирования пациента в зависимости от проводимого вмешательства [136].

**Цель работы:** 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 волемической 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 рутинную 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 постдипломной подготовки врачей-анестезиологов-реаниматологов.



## **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 Министерства здравоохранения Российской Федерации.

## **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 волемическую 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**

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

### **Список публикаций**

1. Инфекционные осложнения после колопроктологических операций: эпидемиология, патогенез и профилактика / И. В. Шлык, А. А. Захаренко, В. А. Панафилина [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. Панафилина [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2017. – Т.14. – №6. – С. 28-36.

3. Панафидина, В.А. Веноартериальная разница парциального напряжения углекислого газа ( $\delta p_{CO_2}$ ) 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](https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Documents/ESA_Abstracts_2018.pdf) (дата обращения 20.09.2021).
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. – Vol. 7(S3). – URL: <https://doi.org/10.1186/s40635-019-0265-y> (дата обращения 20.09.2021).

### **Личный вклад автора в исследовании**

Автором лично осуществлялся поиск информации по теме диссертации, обобщение данных, оформление в виде обзора литературы. Самостоятельно осуществлен анализ историй болезни пациентов, подбор и рандомизация

пациентов, проведение анестезии, формирование базы данных и их статистический анализ.

### **Структура и объем диссертации**

Работа изложена на 146 страницах машинописного текста, содержит 15 рисунков и 15 таблиц. Библиографический список содержит 139 источников литературы, из них 6 отечественных и 133 зарубежных авторов.

## Глава 1

### ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

#### **1.1 Эпидемиология и факторы риска развития осложнений в послеоперационном периоде у пациентов с колоректальным раком**

Рак ободочной и прямой кишки занимает 3 место в мире по распространенности среди всех злокачественных новообразований. Операция является одним из ключевых факторов в лечении этих пациентов. В связи с тем, что это заболевание чаще всего развивается в пожилом возрасте [23], пациенты, которым необходима операция, чаще всего являются полиморбидными и периоперационное ведение таких пациентов представляется непростой задачей. Несмотря на внедрение различных протоколов, затрагивающих в том числе и интраоперационный период [54], осложнения развиваются примерно у трети пациентов, оперируемых по поводу новообразований толстой или прямой кишки [121]. Международное исследование исходов операций с применением протокола ускоренного восстановления после хирургического вмешательства (ERAS) демонстрирует, что у 24,3% пациентов с операциями на «нижнем этаже» брюшной полости развиваются осложнения. Наличие послеоперационных осложнений значительно снижает выживаемость, независимо от факторов, обусловленных основным заболеванием, лечением или особенностями пациента [11].

Наиболее распространенными осложнениями являются инфекционные (включая инфекции послеоперационных ран и области хирургического вмешательства) и нарушения моторики кишки. Осложнения, связанные с областью операционной раны, такие как инфицирование, гематомы и несостоятельность возникают приблизительно у 13% пациентов. Такой тип осложнений обуславливает более 20% случаев реопераций. По данным обзора S. E. Tevis и G.

D. Kennedy несостоятельность анастомоза или инфекции области оперативного вмешательства развиваются от 3 до 10% случаев и обуславливают 32% повторных хирургических вмешательств [121].

Несмотря на то, что в литературе нет единого определения непроходимости и паралича кишки, эти состояния обуславливают большой процент послеоперационных осложнений. Определение пареза варьирует в зависимости от использования авторами симптомов (вздутие живота, отсутствие перистальтики, стула и отхождения газов, тошнота, рвота) и длительности после оперативного вмешательства (24 ч – 5 дней). Частота данного осложнения, по данным обзора [121] составляет от 5,3 до 24%. Наибольшую частоту, 24%, указывает в своей работе T. Asgeirsson с соавт. [105], используя в качестве определения пареза более 3 эпизодов рвоты с необходимостью повторной постановки назогастрального зонда и/или прекращения энтерального питания. Данное исследование также демонстрирует значимое увеличение стоимости законченного случая лечения пациентов с осложненным течением послеоперационного периода после колэктомии по сравнению с неосложненным (\$16,600 vs. \$8,300,  $p < 0.05$ ). Несмотря на то, что большая часть осложнений напрямую связана с резекцией кишки, такие пациенты весьма уязвимы и в плане развития осложнений сопутствующих заболеваний. Так, до 11% пациентов могут иметь кардиореспираторные осложнения, 8% - осложнения, связанные с мочевыделительной системой, венозные тромбозы приблизительно у 1% пациентов. Кровотечение в послеоперационном периоде встречается в 5% случаев. Пневмония развивается у 6,2% пациентов и ведет к затруднению отлучения от ИВЛ у 5,7% пациентов [121]. Частота осложнений увеличивается пропорционально возрасту пациентов: так, по данным [133] частота сердечно-сосудистых осложнений составляет от 1,2% в группе пациентов младше 55 лет до 10,3% у пациентов старше 85, несостоятельность анастомоза от 4,2 до 11,5% в этих же возрастных группах. Недавнее исследование, выполненное в 4 стационарах в Финляндии, которое включило в себя 386 пациентов с раком ободочной кишки стадии I-III, показало, что послеоперационные осложнения развились у 40%

пациентов старше 80 лет, при этом у 24% это были хирургические осложнения: несостоятельность анастомоза (5,7%), непроходимость (7%), кровотечения (6,2%). Из системных осложнений на первый план вышли сердечно-сосудистые (6,0%) и легочные (4,7%) осложнения. Согласно классификации Clavien-Dindo, у 18% пациентов развились тяжелые (класс III-V) осложнения, составляющие 45% всех осложнений. Летальность в группе пациентов с тяжелыми осложнениями составила 45% в течение года [117]. Поскольку осложнения у пациентов, оперируемых по поводу колоректального рака, являются частыми и зачастую жизнеугрожающими, необходимо определять наиболее уязвимые группы риска среди таких пациентов.

Пациенты «высокого риска» определяются как пациенты, чей риск смерти в послеоперационном периоде превышает 5%. Риск может быть обусловлен как самим оперативным вмешательством, так и факторами риска со стороны пациента. Рассматривая оперативное вмешательство как фактор риска, стоит отметить, что абдоминальная хирургия у пациентов старше 70 лет сама по себе является значимым фактором риска с летальностью более 5% в данной группе, таким образом, сама по себе операция у многих пациентов с колоректальным раком уже несет в себе весьма существенный риск [55, 15]. Для определения анестезиологического риска одним из наиболее часто используемых инструментов является классификация по ASA, оценка по которой значимо коррелирует с исходами и летальностью: так, у пациентов, оперируемых лапароскопическим способом по поводу колоректального рака, в группе пациентов ASA II и ASA III частота осложнений составляет 27% и 38%, соответственно [123]. При этом, согласно данным финского исследования, среди пациентов старше 80 лет, прооперированных по поводу колоректального рака, пациенты группы ASA III составляют 69% от всех [117]. Таким образом, доля пациентов, находящихся в группе риска развития осложнений, постоянно увеличивается, поскольку в целом пожилых пациентов становится больше. Несколько ретроспективных, проспективных и обсервационных исследований показали важность стратификации риска как отправной точки для реализации протоколов и



рекомендаций по гемодинамическому мониторингу, инфузионно-трансфузионной стратегии в контексте реанимации и мультимодального протокола ускоренного восстановления после хирургических вмешательств. В большом когортном исследовании, включившем более 46 тысяч пациентов, оперируемых в плановом порядке, R. M. Pearse и соавт. показывают, что если врач не идентифицирует пациента как находящегося в группе риска, то он не обеспечит ему необходимый мониторинг и необходимый объем терапии, тем самым значимо увеличивается заболеваемость и смертность у таких пациентов [96]. Следовательно, гемодинамический мониторинг и грамотная инфузионная терапия необходимы у пациентов группы высокого риска [16].

Одним из наиболее важных факторов риска, связанных с развитием интраоперационной ишемии и реперфузии, является интраоперационная гипотензия. Интраоперационная гипотензия не имеет четкого определения. В известном обзоре [65] приводится 140 определений из 130 исследований. Часто используемые определения включают в себя снижение САД менее 80 мм рт. ст., снижение САД более чем на 20% от исходного, а смешанное определение включает снижение САД менее 100 мм рт. ст. и/или снижение более чем на 30% от исходного. Поскольку отсутствует единый подход к определению гипотензии, частота ее в интраоперационном периоде варьирует, по разным источникам, от 5 до 99% в зависимости от применяемого определения. Как абсолютные (например, снижение сАД менее 65 мм рт. ст.), так и относительные значения (к примеру, снижение на 30% от исходного) являются предикторами повреждения миокарда и почек. Удобство абсолютных значений состоит в их большей наглядности для клиницистов, более того, в некоторых клинических ситуациях сложно судить об исходном давлении. Несмотря на то, что АД контролируется довольно строго в интраоперационном периоде, существуют доказательства того, что подходы к управлению давлением широко варьируют и интраоперационная гипотензия распространена очень широко [103]. Так, к примеру, в многоцентровом ретроспективном исследовании, основанном на анализе данных об интраоперационном давлении в течение 368222 некардиохирургических

вмешательств, в 39,5% случаев был зафиксирован как минимум один эпизод снижения САД менее 75 мм рт. ст. [75].

В последние годы растет количество данных о том, что развитие интраоперационной гипотензии связано с неблагоприятными послеоперационными исходами и летальностью. В большом наблюдательном исследовании, включившем в себя 104401 взрослых пациентов некардиохирургического профиля, удлинение времени гипотензии (которая определялась как САД 50-80 мм рт. ст.) было значимо ассоциировано с 30-дневной летальностью [77]. В систематическом обзоре приводятся данные о том, что любой эпизод снижения САД менее 50-55 мм рт. ст. является значимым фактором риска развития осложнений [74]. В другом большом ретроспективном когортном исследовании на 18756 пациентах некардиохирургического профиля эти данные были подтверждены, кроме того, повышение 30-дневной летальности было обнаружено у пациентов со снижением САД < 70 мм рт. ст., САД < 49 мм рт. ст., ДАД < 30 мм рт. ст. в течение как минимум 5 мин [10]. Многие другие работы продемонстрировали связь между интраоперационной гипотензией и послеоперационными сердечно-сосудистыми осложнениями [76, 103, 113, 114] и острым почечным повреждением (ОПП) [12, 113, 114, 124], а также возможным развитием ОНМК по ишемическому типу [73]. Важно, что эти исследования также продемонстрировали, что даже короткие эпизоды интраоперационной гипотензии (в некоторых исследованиях даже в течение 1 минуты) связаны с развитием неблагоприятного исхода. К примеру, в одной из работ, выполненных на 33330 пациентах некардиохирургического профиля, отношение шансов (OR) послеоперационного повреждения миокарда и ОПП, при САД менее 55 мм рт. ст. в течение 1-5 мин, составляло 1,3 (1,06-1,5, 95% CI) и 1,18 (1,06-1,31), соответственно [114]. Более того, даже короткие эпизоды гипотензии после индукции анестезии имеют связь с послеоперационным ОПП. Лечение интраоперационной гипотензии обычно начинается уже после непосредственного развития гипотензии, в то время как профилактика данного осложнения является важным аспектом предотвращения послеоперационных осложнений [137].

Несмотря на совершенствование оказания помощи пациентам с колоректальным раком и подготовку больных, направленную на коррекцию модифицируемых факторов риска в предоперационном периоде, во время операции пациент находится под воздействием множества неблагоприятных факторов, связанных с хирургией и анестезией. Одним из ключевых последствий наложения карбоксиперитонеума, как рассмотрено в настоящей главе, является его влияние на гемодинамику и, как следствие, на макро- и микроциркуляцию, что, в свою очередь, влияет на доставку кислорода к органам.

Минимально инвазивные хирургические методики в настоящее время занимают лидирующие позиции по частоте выполнения во всем мире. Исследования, проведенные в европейских странах, показывают, что таким образом выполняется более 90% оперативных вмешательств при колоректальном раке, с частотой конверсии доступа менее 10% [54]. Было опубликовано несколько рандомизированных контролируемых исследований, показывающих преимущество лапароскопического метода над «традиционным» в длительности госпитализации, объеме кровопотери и частоте осложнений, а также выраженности болевого синдрома [84, 91, 120]. Поскольку пациенты, оперируемые по поводу злокачественных новообразований толстой и прямой кишки чаще всего относятся к категории пожилых, они, как правило, имеют значимое количество сопутствующих заболеваний, прежде всего, сердечно-сосудистой и дыхательной систем, что значительно осложняет подходы к ведению таких пациентов. Более того, многие шкалы, созданные для оценки риска сердечно-сосудистых осложнений, не были тестированы в условиях лапароскопической хирургии [18]. Несмотря на то, что в целом лапароскопические операции признаны безопасными для многих пациентов, необходимо принимать во внимание значимые эффекты карбоксиперитонеума на гемодинамику.

## **1.2 Эффекты карбоксиперитонеума**

### 1.2.1 Влияние на сердечно-сосудистую систему

Нагнетание углекислого газа в брюшную полость ведет к значимым гемодинамическим и циркуляторным сдвигам: компрессии нижней полой вены, снижению спланхнического кровотока, снижению почечного кровотока, смещению диафрагмы. Компрессия НПВ приводит к снижению венозного возврата и повышению сопротивления в системе НПВ. В экспериментальных моделях на свиньях было показано, что давление в НПВ повышается параллельно увеличению ВБД, что приводит к повышению давления в правом предсердии, которое стабилизируется при ВБД около 15 мм рт. ст.

Динамика СВ во время инсуффляции газа носит двухфазный характер: изначально наблюдается повышение СВ как следствие увеличения преднагрузки, затем, при повышении ВБД более 15 мм рт. ст. СВ снижается ниже начального уровня [18].

Пневмоперитонеум приводит к повышению сАД и системного сосудистого сопротивления. Исследования на здоровых добровольцах показывают [61, 85] что повышение сосудистого сопротивления и среднего АД, происходящие в первые 5 мин от начала инсуффляции, связаны с компрессией брюшного отдела аорты и нейроэндокринными эффектами: увеличение плазменной концентрации норадреналина, адреналина, кортизола, вазопрессина, предсердного натрийуретического пептида и альдостерона [18]. В момент индукции отмечено значимое повышение концентрации антидиуретического гормона. Использование его антагонистов значительно притупляет повышение сАД в ответ на инсуффляцию [82]. Снижение почечного кровотока, являющееся следствием механического сдавления почечных артерий вследствие повышения ВБД и снижения СВ, стимулирует выработку ренина. Увеличение плазменной концентрации ренина и альдостерона положительно коррелирует с величиной сАД.

J.L. Joris с соавторами, используя инвазивный мониторинг у 15 пациентов риска ASA I во время холецистэктомии, установили, что при наложении карбоксиперитонеума значительно повышается сАД (на 35%), системное сосудистое сопротивление (на 65%), легочное сосудистое сопротивление (на 90%), параллельно с чем снижается СИ (на 20%). При использовании более низкого давления газа изменения были менее выражены и носили преходящий характер [58]. Р.Е. Branche и соавторы, исследуя изменения гемодинамики у 12 пациентов в течение плановой холецистэктомии, отмечали, что при использовании давления 8-12 мм рт. ст. сАД увеличивается на 25,7%, на 49% увеличивается конечносистолическое напряжение стенки левого желудочка, на 17% снижается фракция укорочения. Все параметры возвращались к исходным значениям через 30 мин. после наложения пневмоперитонеума и несущественно изменялись при изменениях положения (подъем головного конца на 10 град.) или десуффляции [88]. Положение Тренделенбурга оказывается более благоприятным с точки зрения оптимизации СВ за счет увеличения венозного возврата от нижних конечностей. У пациентов, оперируемых в таком положении, было показано увеличение предсердного натрийуретического пептида, что является следствием растяжения клеток миокарда правого предсердия [61].

Инсуффляция газа растягивает брюшину, что приводит к повышению вагального тонуса и может привести к развитию брадиаритмии и асистолии. На группе молодых, относительно здоровых пациентов было показано, что частота брадиаритмий составляет 14 – 27%. Прием  $\beta$  – блокаторов увеличивает риск развития брадикардии [99], что может быть особенно важно у коморбидных пациентов, оперируемых по поводу колоректального рака.

Десуффляция газа и выведение  $\text{CO}_2$  из брюшной полости являются важными этапами интраоперационного периода. У здоровых пациентов гемодинамические показатели приближаются к исходным практически сразу же после десуффляции, однако, у пациентов с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией изменения могут наблюдаться на протяжении часа и более. У пожилых пациентов с

компрометированным миокардом десуфляция ассоциирована с повышением ЧСС, СИ, индексом ударной работы левого желудочка, фракцией выброса и снижением системного сосудистого сопротивления. У 2 из 10 пациентов с кардиальной патологией, оперируемых лапароскопическим способом, в течение 3 часов после оперативного вмешательства развиваются явления сердечной недостаточности. У таких пациентов наблюдается значительное снижение СИ (до 65% от исходного), ударного объема и ударной работы левого желудочка. Таким образом, в ближайшем послеоперационном периоде пациентам с предшествующей кардиальной патологией необходимо наблюдение для своевременного выявления возможных симптомов ишемии миокарда и сердечной недостаточности [18].

### **1.2.2 Влияние на функцию внешнего дыхания**

Инсуффляция углекислого газа значительно влияет на функцию внешнего дыхания. При увеличении ВБД наблюдается сдвиг диафрагмы в краниальном направлении, что усугубляется в положении Тренделенбурга. Сдвиг диафрагмы и увеличение минутной вентиляции приводит к повышению давления в дыхательных путях. Исследования демонстрируют снижение комплаенса с повышением пикового давления и давления плато с уменьшением ФОЕ, что может приводить к нарушению вентиляционно-перфузионного соотношения и приводить к гипоксемии. Сдвиг диафрагмы в краниальном направлении приводит к гиповентиляции базальных отделов и формированию ателектазов [104, 30], что может приводить к развитию гипоксемии. Кроме того,  $\text{CO}_2$  всасывается в системный кровоток, что приводит к повышению парциального напряжения углекислого газа и может приводить к развитию респираторного ацидоза [18]. Однако, несмотря на существенное влияние на газообмен и легочную механику, ряд авторов показал, что риск пневмонии при проведении лапароскопии ниже, чем

при «открытых» операциях даже при условии большей длительности операции [86].

### **1.2.3 Влияние на перфузию внутренних органов и зону операции**

Спланхническая циркуляция крайне чувствительна к гиповолемии, т.к. кровоснабжение кишки снижается непропорционально снижению СВ [136].

Повышение ВБД вызывает прямую механическую компрессию органов брюшной полости, печени, кишки. Внутривнутрибрюшное давление у здоровых людей составляет около 5-7 мм рт. ст. Его повышение во время лапароскопии напрямую оказывает влияние на макрогемодинамику и микроциркуляцию. Было показано, что во время пневмоперитонеума с давлением более 12 мм рт. ст. наблюдается значительное снижение кровотока по верхней брыжеечной артерии (24%) и портальной вене. У здоровых пациентов повышение ВБД с 10 до 15 мм рт. ст. значительно снижает кровоток: желудочный на 54%, в тонкой кишке на 32%, в толстой кишке на 4, печёночный кровоток на 39%, париетальной брюшине на 60%, в двенадцатиперстной кишке на 11%. Спланхнический кровоток снижается также в зависимости от длительности инфузии. Циркуляторные изменения, связанные с нарушением микроциркуляции, выражаются, в частности, в снижении перфузии слизистой желудка и снижением рН слизистой. Было выдвинуто предположение, что снижение рН может быть одним из самых ранних индикаторов гемодинамических нарушений во время лапароскопии, быстрее реагирующих на эти изменения, чем традиционные измерения СВ, лактата и т.д. Также было показано, что при лапароскопии повреждаются клетки Купфера и эндотелиоциты печени. Уровень аминотрансфераз значительно повышается при проведении лапароскопической холецистэктомии [82].

Однако, существуют и работы, которые не показали существенного влияния пневмоперитонеума на перфузию органов брюшной полости. Так, S.Odeberg с

соавт. не обнаружил значимых изменений в спланхническом и печеночном кровотоке и потреблении кислорода внутренними органами при уровне ВБД 11-13 мм рт. ст. [98], а W. Thaler и соавт. продемонстрировали, что рН слизистой не изменяется в течение лапароскопической холецистэктомии [8]. Кроме того, по данным коллектива турецких авторов, рН слизистой желудка не меняется при наложении карбоксиперитонеума в пределах от 8 до 16 мм рт. ст. [33].

Дискутабельным остается и вопрос о лапароскопии как факторе риска прогрессии хронической болезни почек. При повышении ВБД от 0 до 20 мм рт. ст., сопротивление почечных сосудов увеличивается в 5,5 раз, а скорость клубочковой фильтрации снижается на 25%, несмотря на инфузию [82]. Несмотря на то, что изменения кровотока в почках носят преходящий и обратимый характер при ВБД 12 мм рт. ст. в течение 2 часов, необратимые дегенеративные изменения могут наступать при ВБД на уровне 20 мм рт. ст. Важными патофизиологическими механизмами почечного повреждения выступают непосредственная компрессия в течение пневмоперитонеума, снижение СВ и венозного возврата [37]. Существуют литературные данные о развитии ОПП и тубулярного некроза после лапароскопии даже при относительно невысоком ВБД [129, 1].

Колоректальные операции практически всегда сопряжены с наложением анастомоза. На его состояние влияет множество различных факторов, в том числе и параметры доставки кислорода, и, соответственно, адекватного кровотока в зоне анастомоза. В исследовании [79] была показана, корреляционная связь между снижением индекса доставки кислорода ниже 400 мл/мин/м<sup>2</sup> в интраоперационном периоде и несостоятельностью анастомоза, при этом метод анестезии не влиял на частоту развития этого осложнения. Нейрогенные механизмы регуляции гомеостаза могут быть нарушены в интра- и послеоперационном периоде, что делает доставку кислорода практически полностью зависимой от гемодинамических параметров. в недавнем исследовании группа К. I. Albers убедительно продемонстрировала, что у пациентов с колоректальным раком при проведении робот-ассистированных лапароскопических вмешательств перфузия



париетальной брюшины значительно лучше при ВБД 8 мм рт. ст., чем при 12 мм рт. ст., а такие параметры как сАД и ВБД оказались значимыми предикторами адекватной перфузии. Авторы установили, что ВБД порядка 10 мм рт. ст. является пороговым для адекватной перфузии [135].

Существуют литературные данные о том, что повышение внутрибрюшного давления может способствовать повышению проницаемости стенки кишки и бактериальной транслокации, что теоретически может увеличивать риск развития инфекционных осложнений. Так, коллективом китайских авторов было продемонстрировано, что при создании внутрибрюшной гипертензии даже при небольших значениях ВБД 8 мм рт. ст. наблюдается повышение проницаемости стенки кишки [29]. В исследовании Т. Kaussen и соавторов создание внутрибрюшного давления 30 мм рт. ст. значимо увеличивало морфологические изменения кишечной стенки и способствовало развитию бактериальной транслокации в лимфоузлы [67].

Несмотря на то, что существует большое количество исследований, в которых уделяется большое внимание повышенному внутрибрюшному давлению как неблагоприятному фактору при проведении операций, литературных данных о влиянии абдоминального перфузионного давления на исход крайне мало. В одной из немногочисленных работ, выполненных в клинике, посвященной изучению этого параметра при выполнении лапароскопической холецистэктомии, показано, что субклиническое повреждение печени ассоциировано с эпизодами снижения ИаПД [138]. Обычно такие данные экстраполируются из исследований внутрибрюшной гипертензии и компартмент-синдрома в отделениях интенсивной терапии [69, 9, 64]. Нам не встретилось литературных данных о том, что этот параметр используется для разработки алгоритмов целенаправленного управления гемодинамикой во время лапароскопических вмешательств.

### **1.3 Роль гемодинамического мониторинга в предупреждении развития неблагоприятных эффектов карбоксиперитонеума**

Поскольку карбоксиперитонеум имеет значимое влияние, в первую очередь, на гемодинамику, актуальной задачей является минимизация неблагоприятных эффектов лапароскопии на состояние макро- и микрогемодинамики, особенно у пациентов высокого риска, а методы мониторинга и выявление ранних нарушений чрезвычайно важным. Использование стандартных гемодинамических параметров мониторинга, к примеру, ЧСС и артериального давления, не в полной мере характеризует изменения гемодинамики в условиях вазоплегии на фоне общей анестезии и ведет к тому, что коррекция терапии наступает уже при выраженных сдвигах параметров макро- и микрогемодинамики. Так, к примеру, известно, что кровопотеря до 20% ОЦК не ведет к значимым изменениям этих параметров, несмотря на развитие признаков тканевой гипоперфузии, а перегрузка жидкостью чаще всего не имеет клинических проявлений до того, как не манифестирует серьезными осложнениями [13]. В условиях работы с пациентами из групп риска крайне важно предотвращать значимые отклонения параметров гемодинамики, что возможно только в условиях расширенного мониторинга гемодинамики и знания клинических аспектов физиологии кровообращения.

#### **1.3.1 Клинические аспекты физиологии кровообращения**

Венозный возврат является важной детерминантой сердечного выброса. Механизм Франка-Старлинга объясняет процесс, благодаря которому сердце способно принимать и выбрасывать всю кровь, несмотря на вариабельность венозного возврата. С увеличением венозного возврата, или увеличением преднагрузки, увеличивается наполнение желудочков и конечно-диастолический объем. Это увеличивает растяжение кардиомиоцитов, что приводит к удлинению

саркомеров и увеличению силы сокращения, и, как следствие, увеличению объема, выбрасываемого из сердца. Однако, в ряде клинических ситуаций у пациентов с кардиальной патологией, увеличение преднагрузки, напротив может приводить к декомпенсации сердечной деятельности и снижению сердечного выброса. На основании ответа на волемическую нагрузку всех пациентов можно разделить на «респондеров», отвечающих увеличением сердечного выброса в ответ на инфузию и «не респондеров», у которых не происходит рост сердечного выброса на фоне внутривенной инфузии жидкости.

ОЦК может быть теоретически разделен на «напряженный» и «ненапряженный» объем. «Ненапряженный» объем – это объем, который заполняет сосуды и не вызывает повышения давления. «Напряженный» объем – это любой дополнительный объем, который вызывает подъем давления и растяжение сосудистой стенки. Нагрузка жидкостью проводится с целью увеличения «напряженного» объема. Сосудистый комплаенс определяет результирующую степень растяжения в ответ на нагрузку. Давление, связанное с «напряженным» объемом и сосудистым комплаенсом, называется средним давлением заполнения кровеносного русла  $P_{msf}$ . Оно увеличивается в ответ на повышение внутрисосудистого «напряженного» объема. Чем больше сосудистый комплаенс, тем меньший рост  $P_{msf}$  будет в ответ на волемическую нагрузку.

Венозный возврат определяется средним заполнением кровеносного русла, давлением в правом предсердии и сопротивлением венозному возврату. Движущее давление для венозного возврата – это градиент давления между  $P_{msf}$  и ЦВД. М. Сесconi и соавт. определяли изменения аналога  $P_{msf}$  и ЦВД в ответ на волемическую нагрузку. Они показали, что и у нереспондеров, и у респондеров  $P_{msa}$  увеличивается примерно одинаково, однако у нереспондеров отмечается также увеличение ЦВД. Это означает, что градиент давления увеличивается только у респондеров [13]. На настоящий момент нет единого мнения, как определять ответ на инфузионную нагрузку. Наиболее частым методом определения пациента как «респондера» или «нереспондера» является тест с инфузионной нагрузкой 500

мл кристаллоидного раствора в течение 10 мин. Если УО увеличивается более чем на 10-15%, то пациент рассматривается как потенциальный «респондер» и волевическая нагрузка в данном случае приведет к увеличению СВ. Если увеличение незначимо, то принято считать, что инфузионная нагрузка в данном случае не приведет к значимому увеличению сердечного выброса. Однако, стоит отметить, что 500 мл кристаллоидного раствора, перелитые за достаточно небольшой промежуток времени, могут негативно сказываться на пациентах с компрометированным миокардом, легкими или почками. Таким образом, есть различные модификации тестов с волевической нагрузкой, в том числе не требующие непосредственной инфузии («тест с подъемом ног», его модификация в виде положения Тренделенбурга с опущенным головным концом на 30 град.), или с использованием малообъемной инфузии [47]. К примеру, «тест с подъемом ног» эквивалентен приблизительно 300 мл внутривенной инфузии [94]. Кроме того, не всегда тот факт, что СВ увеличивается в ответ на инфузию равен гиповолемии [47].

Для поддержания адекватного тканевого метаболизма органам необходим как ток крови, так и его давление, однако, при развитии гиповолемии компенсаторные механизмы направлены на поддержание именно давления в ущерб кровотоку и микроциркуляции, в особенности в спланхническом бассейне. Стандартные параметры гемодинамики дают лишь косвенную информацию о волевическом статусе. Мониторинг УО/СВ может дать больше информации о реальном волевическом статусе пациента [94].

Таким образом, сердечный выброс становится ключевым параметром, определяющим различные тактические подходы, направленные на предупреждение или коррекцию гемодинамических нарушений при лапароскопических вмешательствах, а выбор метода его оценки важной практической задачей.

## 1.4 Методы гемодинамического мониторинга в интраоперационном периоде

### 1.4.1 Инвазивный мониторинг гемодинамики.

Мониторинг СВ является важным параметром гемодинамики для принятия решений как в условиях операционной, так и в интенсивной терапии. Результаты исследования OPTIMISE показали, что мониторинг СВ снижает летальность и заболеваемость в послеоперационном периоде с вероятностью в 96,9 и 99,5% соответственно [102]. Систематический обзор и мета-анализ 38 исследований, посвященных использованию мониторинга СВ в абдоминальной хирургии, продемонстрировал снижение послеоперационной заболеваемости (отношение рисков 0,77,  $p < 0,01$ ) [28].

За последние десятилетия на рынке появилось множество технологий, как инвазивных, так и мало- и неинвазивных, для расширенного мониторинга гемодинамики. «Золотым стандартом» инвазивного мониторинга гемодинамики считается катетеризация легочной артерии катетером Сван-Ганца. Данная технология позволяет напрямую оценить СВ, ЦВД, ДЗЛА, давление в легочной артерии, а также служит местом забора смешанной венозной крови для определения  $SvO_2$ . Совершенствование этой технологии привело к тому, что стало возможным оценивать «волюметрические» параметры, например, фракцию выброса правого желудочка и конечно-диастолический объем правого желудочка. Теоретически, это могло бы позволить использовать это в рамках мониторинга оценки ответа на инфузионную терапию, однако исследования это не подтверждают. Напротив, было показано, что конечно-диастолический объем правого желудочка является плохим прогностическим фактором ответа на инфузию. К тому же, непрерывным измерение СВ в полном смысле слова не является, т.к. данный тип мониторинга предоставляет информацию, усредненную за 5-10 мин., что делает его непригодным для тестов ответа на волемическую

нагрузку. Несмотря на то, что данная технология применяется достаточно давно, она хорошо изучена на различных группах пациентов, в настоящее время ее применение ввиду технической сложности, инвазивности, а также отсутствия подтверждения тому, что применение данной технологии способствует уменьшению количества осложнений и летальности у некардиохирургических пациентов, использование катетера Сван-Ганца ограничено практически только кардиохирургией.

Распространенным инвазивным методом мониторинга является метод транспульмональной термодилуции, который позволяет осуществлять постоянный мониторинг СВ, вариации пульсового давления и сердечного выброса, что дает возможность разработки и применения алгоритмов целенаправленной терапии (ЦНТ). С учетом того, что данная технология имеет точность, сопоставимую с катетером Сван-Ганца, ее зачастую используют для валидации минимально инвазивных методик и неинвазивного мониторинга гемодинамики. Меньшая инвазивность, относительная простота использования и интерпретации данных делают этот метод весьма привлекательным с точки зрения применения его у широкого круга пациентов. Несмотря на это, методика подразумевает катетеризацию артерии, а стоимость расходного материала достаточно высока, чтобы применять ее рутинно у пациентов в условиях плановой хирургии [59].

#### **1.4.2. Минимально инвазивный и неинвазивный мониторинг гемодинамики**

Транспищеводную доплерографию можно отнести к минимально инвазивным методам мониторинга гемодинамики. Эта технология предполагает установку датчика в пищевод для определения скорости кровотока в нисходящей аорте [59]. С помощью ультразвукового датчика для визуализации кровотока может быть определено фазовое смещение (изменение частоты до и после

отражения от движущихся эритроцитов). Вместе с площадью исследуемого сосуда, определенной или измеренной, этот показатель может быть использован для расчета потока: Поток = площадь  $\times$  скорость. Монитор рассчитывает СВ, используя диаметр нисходящей аорты, получаемый либо из возрастных номограмм, либо измеряемый напрямую (в более новых устройствах). Время выброса желудочка, скорректированное по ЧСС (корректированное время потока, FTc) указывает на состояние преднагрузки, а пиковая скорость кровотока (PV) определяет сократимость желудочка [3]. Многие исследования показывают, что FTc и вариабельность пульсового давления лучше, чем ЦВД и КДО левого желудочка, определяет ответ на инфузию. Также данный показатель лучше коррелирует с СВ, чем ДЗЛА. Было показано, что инфузионная терапия под контролем показателей транспищеводного доплера снижает частоту развития послеоперационных осложнений в плановой колоректальной хирургии: J. Zakhaleva с соавторами сообщают о 22% осложнений в экспериментальной группе, в которой инфузионная терапия осуществлялась под контролем ТПДГ и 49% в контрольной группе ( $p = 0,022$ ), несмотря на то, что пациенты в экспериментальной группе исходно оценивались как более тяжелые [127]. Использование данного устройства для оптимизации инфузионной терапии было изучено как минимум в 7 рандомизированных контролируемых исследованиях, суммарная выборка в которых составила 694 пациентов абдоминальной хирургии, урологии, травматологического и ортопедического профиля. Средневзвешенное снижение длительности госпитализации в исследованиях составило 3,7 дня в результате использования транспищеводного доплера. В дополнение к этому, United Kingdom's National Health Service Technology Adoption Centre провел работу по изучению этой технологии в контексте ERAS протокола. Было показано снижение длительности госпитализации на 3,6 суток, что привело к тому, что National Institute for Health and Care Excellence рекомендовала этот метод к использованию в клинической практике. Сходные рекомендации дает и Centers for Medicare & Medicaid Services (Agency for Healthcare Research and Quality: согласно их данным, включение транспищеводного доплера для коррекции волемической нагрузки в

протоколы, основанные на данных ЦВД и стандартному клиническому мониторингу ведет к снижению как общего числа осложнений, так и «больших» осложнений [131]. Стоит отметить, что это одна из самых распространенных методик мониторинга гемодинамики в интраоперационном периоде, валидированная в том числе и в условиях лапароскопической колоректальной хирургии, сопоставимая по точности с инвазивными методами. Более того, с данным методом зачастую сравнивают неинвазивные технологии. Кроме этого, транспищеводная доплерография признана наилучшим видом мониторинга в плане соотношения «стоимость-эффективность» [93].

Некоторые технологии позволяют использовать анализ формы пульсовой волны для непрерывной оценки СВ. Сложности в определении СВ состоит в том, что для корректного определения необходима не только информация о ЧСС и АД, но также необходимо иметь представление о соотношении «объем-давление» аорты. Большинство технологий используют трехкомпонентную модель, совмещающую характеристики импеданса аорты, артериальный комплаинс и системное сосудистое сопротивление. Такая модель хорошо работает на стабильных пациентах, однако, например, у шоковых пациентов или при использовании вазопрессоров – модель теряет в точности. С целью упрощения модель может быть двухкомпонентной упускать значение импеданса аорты. К инвазивным методам мониторинга, основанным на алгоритме непрерывного измерения СВ, относится, к примеру, система PiCCO. Одной из распространенных неинвазивных систем мониторинга является Vigileo/FloTrack, которая позволяет рассчитывать СВ, СИ, ИУО и ВУО, используя вариабельность пульсового давления, измеренного на лучевой или бедренной артерии. Точность измерения СВ остается предметом дискуссии, особенно у пациентов с низким системным сосудистым сопротивлением. 4 поколения данной системы мониторинга используются в практике, однако, процент ошибки варьирует от 13% до 75% в зависимости от поколения и популяции пациентов. Некоторые исследования показывают, что монитор данного типа не является достаточно точным в условиях



лапароскопической хирургии: так, авторы [134] изучили возможности анализа кривой артериального давления в условиях лапароскопической простатэктомии и пришли к выводу о нерелевантности полученных данных у таких пациентов.

Среди неинвазивных методов мониторинга гемодинамики распространен мониторинг биоимпеданса и биореактанса. Данные технологии полностью неинвазивные и требуют только наложения электродов. При измерении биоимпеданса через кожные электроды пропускается переменный ток высокой частоты и малой силы. Изменения вольтажа принимаемого сигнала отражает колеблющийся объем крови [2, 119]. Биореактивность определяет изменения фазы переменного тока. Эти технологии чувствительны к электрическим «шумам», положению электродов и отеку легких и не являются достаточно точными. Несмотря на то, что в большинстве обзоров настороженно относятся к такому методу оценки СВ [60, 131, 119], некоторые работы свидетельствуют о возможности применения этой технологии в условиях лапароскопической абдоминальной хирургии: так, к примеру, авторы [72] пришли к выводу о том, что монитор NICOM предоставляет сопоставимые данные с транспищеводной доплерографии.

Интерес представляет технология измерения СВ, основанная на анализе времени транзита пульсовой волны. Метод основан на принципе распространения пульсовой волны по эластической трубке, охарактеризованном при помощи уравнения Moens-Korteweg. В 2004 году было разработано устройство, анализирующее временную задержку между ЭКГ сигналом и пульсоксиметрической волной. В дальнейшем это позволило разработать метод оценки СВ на основании анализа времени транзита пульсовой волны (PWTT). Измеренное значение PWTT используется для калибровки значения СВ, оцениваемого в том числе и на основании АД

$$СВ = K \times (\alpha \times PWTT + \beta) \times ЧСС$$

Где  $\alpha$  – экспериментальная константа,  $\beta$  – переменная, рассчитанная на основании пульсового давления,  $K$  – калибровочный фактор [69].

По данным различных авторов, отношение к этому методу мониторинга неоднозначное: некоторые данные указывают на значимую корреляцию с СВ, измеренным методом транспульмональной термодилуции ( $r = 0,68-0,91$ ,  $p < 0,01$  по данным, приведенным в [2],  $0,79$  (95% CI  $0,756-0,819$ ,  $p < 0,0001$  по данным [73]), в то время как другие авторы указывают на неприемлемый уровень согласованности полученных данных по сравнению с этим методом [122, 38].

Из приведенных данных следует, что вопрос о выборе мониторинга для реализации протоколов целенаправленной терапии открыт и во многих случаях зависит от характеристик пациентов и возможностях конкретного учреждения.

### **1.5 Обзор протоколов целенаправленной терапии**

Цель периоперационной инфузионной терапии не только поддержание эффективного ОЦК, но и предотвращение как гипер-, так и гиповолемии. Несмотря на все имеющиеся данные о вреде гиперволемии, пациенты во время операции могут получить 5-10 л. инфузии, что приводит к ухудшению послеоперационных результатов. Было показано, что значимое увеличение количества осложнений возникает при положительном гидробалансе более 2,5 л. С другой стороны, подготовка пациента к операции предусматривает ограничение в приеме пищи и жидкости, а также механической подготовке кишки к операции, что приводит к дефициту жидкости. [80]. Была изучена связь между периоперационной заболеваемостью и инфузионной терапией, и было показано, что кривая носит U – образный характер, с увеличением летальности как при очень малом, так и при очень большом объеме инфузии [13]

Некоторая степень гиперволемии необходима для поддержания адекватного уровня перфузии внутренних органов во время анестезии и хирургического вмешательства. Однако, инфузионные среды, вводимые после индукции анестезии, в основном увеличивают «ненапряженный» объем, поскольку в результате индукции анестезии развивается вазодилатация. Как общая анестезия, так и нейроаксиальная может вызывать гипотензию, которая не всегда означает дефицит внутрисосудистой жидкости, а является следствием снижения сосудистого тонуса. Это, однако, может приводить к началу достаточно массивной инфузионной терапии [13]. Несмотря на то, что многие клиницисты выступают сторонниками такого подхода к инфузионной терапии, увеличение внутрисосудистого объема опасно развитием осложнений. Работа миокарда увеличивается, когда нагрузка объемом превышает степень вазодилатации, вызванной анестезией. Более того, перегрузка объемом снижает коллоидное осмотическое давление, что, вместе с повышением давления в камерах сердца, может приводить к отеку легких. Это особенно важно учитывать у пациентов с сопутствующей кардиальной патологией. Кроме этого, гиперволемия может повлечь за собой растяжение миокарда правого предсердия и высвобождение натрийуретического пептида, что приводит к снижению растяжения сосудов за счет увеличения натрийуреза и капиллярной утечки альбумина [80].

Периоперационная инфузионная терапия остается предметом изучения уже в течение длительного времени. Исторически сложилось мнение о том, что традиционное для абдоминальной хирургии предоперационное голодание приводит к значительной гиповолемии и требует пред- и интраоперационной коррекции большими объемами инфузии, однако, недавние работы опровергли наличие существенного дефицита внутрисосудистой жидкости у пациентов низкого кардиального риска после 10-часового голода перед операцией [14]. Кроме того, доминировало мнение о значительных потерях в «третье пространство», существование которого в настоящее время активно обсуждается, и потери жидкости через операционную рану, которые по недавним подсчетам оказались

переоценены и составляют около 0,5 мл/кг/ч. В статье [56] приводится пример расчета инфузии для пациентки весом 63 кг при выполнении планового оперативного вмешательства, где авторы сравнивают традиционный подход к инфузионной терапии, основанный на расчетах, и целенаправленную терапию: так, в случае, если бы инфузия рассчитывалась по формуле, пациентка получила бы более 6 л, в то время как при применении целенаправленного подхода к назначению введения жидкости пациентка получила 2100 мл.

В настоящее время активно обсуждаются различные подходы к инфузионной стратегии, главными из которых являются «либеральный», «рестриктивный» и «целенаправленный» подходы. Рестриктивная стратегия в абдоминальной хирургии некоторыми авторами определяется как внутривенное введение менее 1,75 л в сутки, либеральная – более 2,75 л/сут [116], но в целом четкое определение, какой же объем вводимой жидкости считать «либеральным» или «ограничительным» подходом, не существует [89]. С накоплением доказательной базы было показано, что индивидуализированная и целенаправленная терапия имеет свои преимущества, т.к. ни «рестриктивная», ни «либеральная» инфузионные стратегии не учитывают особенности конкретного пациента [13]. Постепенно фокус внимания исследователей смещался в сторону индивидуализированного подхода, который реализуется в концепции целенаправленной терапии, позволяющей в динамике корректировать объем и состав вводимых инфузионных растворов в зависимости от выбранных «целей» и различных клинико-инструментальных данных.

Клинические исследования и мета-анализы показывают, что различные подходы к инфузионной терапии дают значительно отличающиеся клинические исходы, что приводит к разнообразию подходов и продолжающемуся поиску оптимальной стратегии [100].

В таблице 1 представлены исследования, посвященные ЦНТ у пациентов в абдоминальной и, в частности, колоректальной хирургии. Как видно из

Пациенты	«Цель» ЦНТ	ЦНТ	Протокол контроля	Кристаллоиды в гр. ЦНТ	Коллоиды в гр. ЦНТ	Исход: ЦНТ vs Контроль	Исследование
Хирургия тонкой кишки	FTc > 350 мс	Болюс коллоида 3 мл/кг	Традиционный подход	N A	>	Меньше нахождение в ОРИТ	[108]
	$\Delta SV < 10\%$ (ТПД)						
«Большая» плановая хирургия	FTc > 350 мс	Болюс 200 мл коллоида	Традиционный подход (ЧСС, АД, ЦВД)	=	>	Меньше ПОТР, меньше длительность нахождения в стационаре	[50]
	$\Delta SV < 10\%$ (ТПД)						

Продолжение таблицы 1 - Обзор исследований, посвященных целенаправленной терапии у пациентов в абдоминальной хирургии

Пациенты	«Цель» ЦНТ	ЦНТ	Протокол контроля	Кристаллоиды в гр. ЦНТ	Коллоиды в гр. ЦНТ	Исход: ЦНТ vs Контроль	Исследование
Плановые резекции толстой и прямой кишки	Поддержание предоперационного веса	Рестриктивная стратегия	Традиционный подход	<	=	Меньше послеоперационных осложнений (местных, легочных)	[34]
Резекции толстой и прямой кишки	$\Delta УО < 10\%$ (ТПД) $\Delta ЦВД < 3$ мм рт. ст..	Болюс 250 мл коллоида	Рутинный мониторинг, ЦВД 12-15 мм рт. ст.	=	>	Меньшая длительность восстановления функции кишки, меньше длительность нахождения в стационаре	[78]

Продолжение таблицы 1 - Обзор исследований, посвященных целенаправленной терапии у пациентов в абдоминальной хирургии

Пациенты	«Цель» ЦНТ	ЦНТ	Протокол контроля	Кристаллоиды в гр. ЦНТ	Коллоиды в гр. ЦНТ	Исход: ЦНТ vs Контроль	Исследование
Плановые резекции толстой и прямой кишки	FTc > 350 мс ΔУО < 10 % (ТПД)	Болюс коллоида 7 мл/кг, затем болюс 3 мл/кг	Традиционный подход	=	=	Меньше использования инотропов, ранняя возможность возобновления питания, меньше длительность госпитализации	[109]
«Большая» абдоминальная хирургия	КЭ < 27%	Болюс коллоида, трансфузии, добутамин	Традиционный подход (сАД, скорость диуреза)	N A	N A	Меньше органной дисфункции, меньше длительность нахождения в стационаре	[52]

Продолжение таблицы 1 - Обзор исследований, посвященных целенаправленной терапии у пациентов в абдоминальной хирургии

Пациенты	«Цель» ЦНТ	ЦНТ	Протокол контроля	Кристаллоиды в гр.	Коллоиды в гр. ЦНТ	Исход: ЦНТ vs Контроль	Исследование
Ls сегментарная колэктомия	2 группы ЦНТ	Болюс 200 мл коллоида или 300 мл кристаллоида	Традиционный подход	>	>	Больше п/о осложнений в группе ЦНТ коллоидов	[40]
	$\Delta\text{УО} < 10\%$						
	Кристаллоиды vs коллоиды						
«Большая» абдоминальная хирургия	$\text{PVI} < 13\%$	Болюс 250 мл коллоида, норадреналин до $\text{сАД} > 65$ мм рт. ст.	Традиционный подход (сАД, ЦВД)	<	=	Ниже уровень лактата	[43]



Продолжение таблицы 1 - Обзор исследований, посвященных целенаправленной терапии у пациентов в абдоминальной хирургии

Пациенты	«Цель» ЦНТ	ЦНТ	Протокол контроля	Кристаллоиды в гр. ЦНТ	Коллоиды в гр. ЦНТ	Исход: ЦНТ vs Контроль	Исследование
Плановая хирургия злокачественных новообразований ЖКТ	Лактат < 1,6 ммоль/л	Болюс 250-1,000 мл коллоида (в зависимости от концентрации лактата)	Рестриктивная стратегия	=	=	Уменьшение кол-ва послеоперационных осложнений в группе ЦНТ	[115]
«Большая» абдоминальная хирургия	Peak aortic flow velocity < 13% (Допплер)	Болюс 250 мл коллоидов, добутамин	Традиционный подход, 12 мл/кг/ч кристаллоидов	<	>	Больше послеоперационных осложнений	[19]

Продолжение таблицы 1 - Обзор исследований, посвященных целенаправленной терапии у пациентов в абдоминальной хирургии

Пациенты	«Цель» ЦНТ	ЦНТ	Протокол контроля	Кристаллоиды в гр. ЦНТ	Коллоиды в гр. ЦНТ	Исход: ЦНТ vs Контроль	Исследование
«Большая» абдоминальная хирургия	СИ > 2,5 л/мин/м <sup>2</sup>	Болюс 500 мл кристаллоидов, болюс 250 мл коллоидов, добутамин, норадреналин	Традиционный подход (сАД, ЦВД, скорость диуреза)	<	>	Меньше п/о осложнений, меньше длительность госпитализации	[51]
	ИУО > 35 мл/уд/мин						
	сАД > 65 мм рт. ст.						
Плановая колоректальная хирургия	ΔУО < 10 %	Болюс 200 мл коллоида	«Нулевой» гидробаланс, сАД > 60 мм рт. ст.	=	>	Нет разницы между группами	[139]

Продолжение таблицы 1 - Обзор исследований, посвященных целенаправленной терапии у пациентов в абдоминальной хирургии

Пациенты	«Цель» ЦНТ	ЦНТ	Протокол контроля	Кристаллоиды в гр. ЦНТ	Коллоиды в гр. ЦНТ	Исход: ЦНТ vs Контроль	Исследование
Плановая абдоминальная хирургия у пациентов высокого риска	ВУО < 10 %  СИ > 2,5 л/мин/м <sup>2</sup>	Болюс 3 мл/кг коллоида, добутамин	Традиционный подход (сАД > 65 мм рт. ст., ЧСС < 100 уд/мин, ЦВД 8-15 мм рт. ст., темп диуреза > 0,5 мл/кг/ч)	=	>	Лучшая стабильность гемодинамики и интраоперационно, меньше концентрация лактата, меньше осложнений	[72]

Продолжение таблицы 1 - Обзор исследований, посвященных целенаправленной терапии у пациентов в абдоминальной хирургии

Пациенты	«Цель» ЦНТ	ЦНТ	Протокол контроля	Кристаллоиды в гр. ЦНТ	Коллоиды в гр. ЦНТ	Исход: ЦНТ vs Контроль	Исследование
«Большая» колоректальная хирургия	$\Delta УО < 10\%$	Болюс 200 мл коллоида	Традиционный подход	=	>	Больше кровопотеря и потребность в гемотрансфузиях, большая длительность госпитализации	[111]
Плановая колэктомия	FTс > 400 мс $\Delta УО < 10\%$	Первый болюс коллоида 7 мл/кг, затем болюс 3 мл/кг коллоида	Рестриктивная стратегия под контролем ЧСС, сАД, темпа диуреза	=	>	Нет разницы в исходах	[110]

Продолжение таблицы 1 - Обзор исследований, посвященных целенаправленной терапии у пациентов в абдоминальной хирургии

Пациенты	«Цель» ЦНТ	ЦНТ	Протокол контроля	Кристаллоиды в гр. ЦНТ	Коллоиды в гр. ЦНТ	Исход: ЦНТ vs Контроль	Исследование
«Большая» абдоминальная хирургия	СИ > 2,5 л/мин/м <sup>2</sup> ВПД < 10 % сАД > 65 мм рт.ст.	Инфузия, добутамин, вазопрессоры	Традиционный подход	=	=	Меньше частота инфекционных осложнений, меньше частота осложнений	[101]
«Большая» абдоминальная хирургия	СВ, УО	Болюс 250 мл коллоида	Традиционный подход	<	>	Нет разницы в исходах	[28]

Как видно из приведенных данных, большая гетерогенность используемых протоколов, конечных точек, инфузионных сред не позволяет однозначно трактовать целенаправленную терапию как стратегию, имеющую доказанную эффективность. Данные мета-анализов, посвященных проблеме ЦНТ в колоректальной хирургии, достаточно противоречивы. К примеру, работы,

проанализированные К.Е. Rollins и соавторами в систематическом обзоре, в большинстве своем не показали преимущества ЦНТ под контролем ТПД в летальности, частоте осложнений, скорости восстановления функции кишки [118]. Недавнее рандомизированное контролируемое исследование FEDORA, сравнивающее традиционный подход к поддержке гемодинамики, с протоколом ЦНТ, показало значимое уменьшение частоты осложнений, включая ОПП, развитие отека легких и ОРДС [30]. Исследование INPRESS показывает необходимость оптимизации УО и персонифицированный подход к стабилизации сАД у пациентов в абдоминальной хирургии [32]. Также коллективом китайских авторов был сделан систематический обзор и мета-анализ, посвященный частоте инфекций области оперативного вмешательства, по результатам которого было продемонстрировано значимое влияние ЦНТ на частоту развития таких осложнений [46].

Таким образом, исследования, посвященные проблеме оптимизации гемодинамики и волемического статуса, неоднородны и противоречивы, кроме того, их реализация требует расширенного мониторинга гемодинамики.

У пациентов низкого анестезиологического риска или при выполнении вмешательств низкого риска использование стандартного мониторинга достаточно в большинстве клинических ситуаций. Однако, если риск вмешательства большой, или интраоперационно развиваются осложнения, дополнительный мониторинг становится необходимым. Инвазивный мониторинг имеет свои риски, а также является весьма дорогостоящим вследствие необходимости расходных материалов. Существует несколько технологий неинвазивного мониторинга гемодинамики, предоставляющих информацию о величине СИ и динамических показателях чувствительности к инфузионной нагрузке, к примеру, технология измерения биоимпеданса, анализа контура пульсовой волны, оценка времени транзита пульсовой волны. Применение данных технологий также является перспективным направлением для исследования в условиях лапароскопической хирургии [80].

В настоящее время нет данных, которые бы предлагали альтернативный подход к инфузионной стратегии у пациентов во время лапароскопических операций на толстой и прямой кишке. Несмотря на большую длительность операции, лапароскопический метод ассоциирован с меньшей кровопотерей и отсутствием открытого операционного поля, что уменьшает потери жидкости. Наложение пневмоперитонеума или позиционирование пациента в положение Тренделенбурга или в обратное положение Тренделенбурга может затруднять проведение ЦНТ, основанной на данных инвазивного мониторинга. В настоящее время нет доказательной базы, которая могла бы помочь клиницисту в ситуации, например, снижения УО при позиционировании пациента с возвышенным головным концом и т.д. Таким образом, разработка алгоритма целенаправленной терапии при лапароскопических операциях, выполняемых в определенном положении, представляется актуальной клинической задачей [136].

## Глава 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

#### 2.1 Дизайн исследования

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

На первом этапе был проведен ретроспективный анализ историй болезни пациентов, подвергавшихся плановому оперативному лечению по поводу колоректального рака в клинике ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в период 2015-2017 гг. Для оценки факторов риска развития послеоперационных осложнений были проанализированы истории болезни пациентов (100 штук) за указанный период времени, выбранные случайным образом, отвечающие требованиям 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 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 было включено 176 пациентов, отвечающие общим критериям включения/исключения. Для решения, поставленных задач на проспективном этапе использовались дополнительные критерии для обеспечения чистоты, получаемых результатов.

Первоначально на этапе проспективного исследования была произведена оценка гемодинамического профиля пациентов, а также данных неинвазивного мониторинга гемодинамики по сравнению с транспищеводной доплерографией.



Оценка гемодинамического профиля осуществлялась с помощью ТПДГ. Определение информационной значимости технологии, основанной на анализе времени транзита пульсовой волны, для определения изменения сердечного выброса во время лапароскопических операций было выполнено на 16 пациентах, соответствующих общим и дополнительными критериям включения, а именно: синусовый ритм, отсутствие патологии клапанного аппарата сердца и кардиохирургических вмешательств 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.

Следующим шагом, для разработки и оценки алгоритма целенаправленной терапии и контроля гемодинамики у пациентов в ходе лапароскопических операций по поводу злокачественных новообразований толстой и прямой кишки, в исследование было включено 160 пациентов, проходивших лечение в ПСПбГМУ им. И.П. Павлова в 2017-2019 гг. Для реализации поставленных задач они были разделены на 2 группы. Группу №1 (контрольную) составили пациенты (n=80), у которых во время операции использовался «рутинный» подход при определении тактики гемодинамической поддержки. Во вторую группу (группа ЦНТ) вошли 80 пациентов, у которых в ходе операции контроль за гемодинамикой осуществлялся с использованием разработанного нами алгоритма целенаправленной терапии. Рандомизация проводилась в предоперационном периоде с помощью генератора случайных чисел.

Критериями включения/исключения стали критерии, общие для ретроспективного этапа, и дополнительные критерии включения, а именно: синусовый ритм, отсутствие патологии клапанного аппарата сердца и кардиохирургических вмешательств в анамнезе. Дополнительным критерием исключения являлась невозможность реализации алгоритма целенаправленной терапии в интраоперационном периоде, а также появление аритмии в интраоперационном периоде.

Общая схема дизайна исследования представлена на рисунке 1.

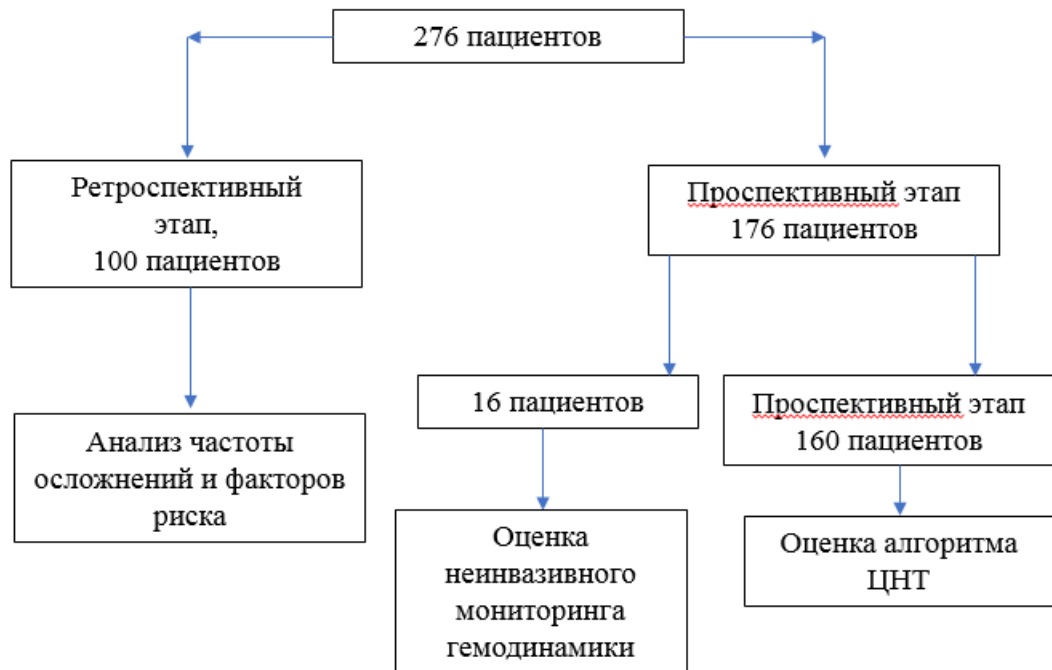


Рисунок 1 – Общая схема дизайна исследования

## 2.2 Характеристика больных, включенных в исследование

Основные данные о пациентах, включенных в исследование на обоих этапах представлены в таблице №2. Группы значительно не отличались по половозрастному составу, а также анестезиологическому риску. В группе проспективного этапа среди выполненных вмешательств преобладали правосторонние гемиколэктомии (42,6%), в группе ретроспективного этапа передняя резекция прямой кишки (26%).

Таблица 2 – Характеристика больных, включенных в исследование на обоих этапах

Параметр	Ретроспективный этап n = 100	Проспективный этап n = 164 (включено в 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(и)

## **2.3 Методы исследования**

### **2.3.1 Методика проведения ретроспективного этапа исследования**

Для реализации задач, стоящих перед ретроспективным этапом, случайным образом было отобрано 100 историй болезни за указанный период времени, соответствующие критериям включения. Были проанализированы данные анестезиологических карт и протоколов анестезии. Всем пациентам, включенным в исследование, проводилась сочетанная анестезия: общая комбинированная с использованием галогенсодержащего анестетика (десфлуран) и эпидуральная аналгезия. Эпидуральный катетер устанавливался на уровне Th9-Th10, заводился краниально на 4-5 см. 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 проводилась пропофолом 2 мг/кг, фентанилом 3 мкг/кг, миорелаксация рокурониумом 0,6 мг/кг, поддержание анестезии осуществлялось десфлураном. 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, тахикардию более 120 в мин., брадикардию менее 60 в мин (если данные изменения возникали в ходе анестезии и не выявлялись на предоперационном этапе), а также производился анализ общего количества критических инцидентов. Так же производилась оценка частоты развития осложнений в послеоперационном периоде по классификации Clavien-Dindo (в анализ были включены осложнения степени III и выше) [6].

## **2.3.2 Методика проведения проспективного этапа исследования**

### **2.3.2.1 Методика оценки гемодинамического профиля пациентов и информативности неинвазивного мониторинга гемодинамики**

На данном этапе проспективного 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 производился параллельно с применением транспищеводной доплерографии (DeltexMedical, CardioQP), а также с помощью монитора VismoPVM-2701 (NihonKohden, Япония). Для оценки гемодинамического профиля был выбран метод ТПДГ. В этом этапе были проанализированы данные 16 пациентов, оперируемых по поводу колоректального рака.

Оценка сердечного выброса, сердечного индекса, ударного объема, индекса ударного объема 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 парных измерения сердечного индекса и индекса ударного объема. Производилась оценка точности измерения сердечного индекса с помощью неинвазивной технологии, а также способность неинвазивного мониторинга в определении чувствительности к волемической нагрузке. Малообъемная инфузия осуществлялась сбалансированным кристаллоидным раствором в объеме 150-200 мл. Анестезиологическое обеспечение было сходным с обеспечением, применяемым у пациентов первого этапа исследования.

### **2.3.2.2 Методика проведения исследования эффективности использования алгоритма ЦНТ**

В данный этап включено 160 пациентов, которые были разделены на контрольную группу и (n = 80) группу ЦНТ (n = 80). Методика проведения анестезии была сходной с методикой, описанной для ретроспективного этапа. В обеих группах осуществлялся неинвазивный мониторинг СВ, основанный на анализе времени транзита пульсовой волны (esCCO, NihonCOHDEN, Japan). После индукции и выполнения интубации трахеи искусственная вентиляция легких проводилась в режиме PCV-VG с FiO<sub>2</sub> 40%, на протяжении всей анестезии поддерживалась нормакапния. После индукции устанавливался центральный венозный катетер через v. jugularis interna dextra. Интраоперационный мониторинг включал в себя: ЭКГ, АД (неинвазивно), SpO<sub>2</sub>, мониторинг энтропии, нервно-мышечной проводимости с помощью монитора S/5 Datex (Финляндия). Показатели esCCO и esSV в обеих группах измерялся с помощью монитора VismoPVM-2701 (NihonKohden, Япония). Из лабораторных показателей в ходе операции контролировали показатели красной крови, газового состава и кислотно-основного состояния артериальной и центральной венозной крови.

В контрольной группе поддержка гемодинамики осуществлялось исходя из значений среднего артериального давления (САД) или интраабдоминального перфузионного давления во время лапароскопии (ИаПД, формула расчета: ИаПД = САД – внутрибрюшное давление (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, в котором известные подходы были модифицированы, в том числе исходя из стремления упростить его реализацию на практике.

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. Это дало возможность не только планировать, но и корректировать тактику гемодинамической поддержки на разных этапах операции и анестезии.

Алгоритм ЦНТ предполагал использование нескольких тестов для оценки чувствительности к волемической нагрузке, основанных на оценке изменения СИ.

При определении чувствительности пациентов к волемической нагрузке за ориентир бралось значение прироста СИ, которое было определено на предыдущем этапе исследования, направленного на изучение информативности гемодинамических параметров, получаемых с помощью неинвазивной технологии измерения СВ.

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

1. После индукции анестезии 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/м<sup>2</sup> или более чем на 20% от исходного, или ИаПД менее 70 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%, поскольку в таком случае гиповолемия рассматривалась как наиболее вероятная причина гипотонии. Если прирост СИ составлял менее 20%, чувствительность к инфузионной нагрузке расценивалась как низкая и целевые значения СИ и ИаПД поддерживались с помощью вазопрессорной и/или инотропной поддержки. Инотропная поддержка адреналином назначалась при СИ менее 2,5 л/мин/м<sup>2</sup> (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, за которое принимались уровни давления и СИ, находящиеся в пределах одного значения  $\pm 10\%$  в течение 10 мин.

Схема реализации алгоритма представлена на рисунке 2.

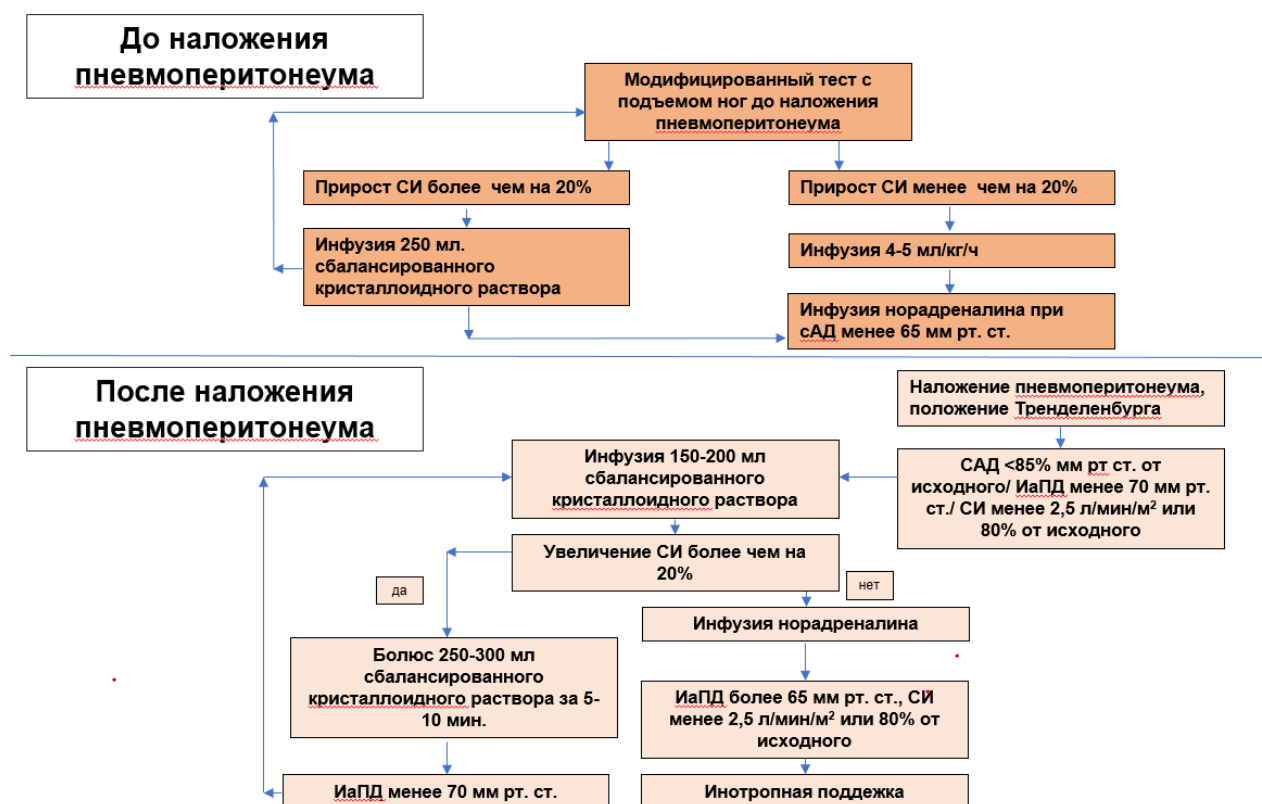


Рисунок 2 – Алгоритм целенаправленной терапии

Для оценки эффективности использованного подхода в обеих группах оценивалась частота развития критических инцидентов в ходе операции, а также



частота и тяжесть послеоперационных осложнений в соответствии с классификацией Clavien-Dindo (степень III и выше) [6]:

- Степень I: Любое отклонение от нормального течения послеоперационного периода без необходимости медикаментозного или хирургического лечения, эндоскопического или лучевого вмешательства. Разрешается использовать следующие терапевтические методы: препараты, такие как антиэметики,

антипиретики, анальгетики, диуретики, электролиты и физиотерапия. Эта степень также включает инфекцию послеоперационной раны, которая вскрывается в отделении

- Степень II: Необходимость медикаментозного лечения препаратами, отличными от перечисленных для степени I. Включаются также переливание крови и полное парентеральное питание
- Степень III: Необходимость хирургического, эндоскопического или лучевого вмешательства
- Степень IIIa: Вмешательство без общей анестезии.
- Степень IIIb: Вмешательство в условиях общей анестезии
- Степень IV: Жизнеугрожающее осложнение (включая осложнения со стороны ЦНС), требующее интенсивной терапии
- Степень IVa: Моноорганная дисфункция (включая диализ)
- Степень IVb: Мультиорганная дисфункция
- Степень V: Смерть

В исследовании оценивались осложнения категории II 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 [5].

## 2.4 Статистический анализ

Статистический анализ проводился 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 применялся 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 сравнивались 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 проводилось с применением критерия Манна – Уитни с поправкой Бонферрони на множественные сравнения в случае повторных измерений. Сравнение количественных данных у пациентов в различных временных точках производилось с помощью критерия Вилкоксона с поправкой на множественные сравнения для ненормально распределенных данных и с помощью дисперсионного анализа для повторных измерений для нормально распределенных данных с равными дисперсиями. Данные, имеющие ненормальное распределение, оценивались с помощью критерия Краскела-Уоллеса и рангового дисперсионного анализа. Для анализа категориальных переменных использовали таблицы сопряженности и  $\chi^2$ . Анализ факторов риска производился с помощью логистического регрессионного анализа. Для оценки сопоставимости данных, полученных с помощью двух систем мониторинга, был проведен анализ Бланда-Альтмана. Для оценки чувствительности и специфичности неинвазивного мониторинга СВ для определения

чувствительности к инфузионной нагрузке проводился ROC-анализ. Статистически значимыми считали различия при  $p < 0,05$ .

### Глава 3

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Оценка частоты и факторов риска развития осложнений

Для выявления частоты и факторов риска развития послеоперационных осложнений были проанализированы 100 историй болезни пациентов, получивших оперативное лечение в ПСПбГМУ им. Павлова по поводу злокачественных новообразований толстой и прямой кишки в 2015-2017 г. Средний возраст пациентов составил  $69,1 \pm 11,1$  лет, мужчины преобладали в данной выборке (68/68% мужчин, 34/34% женщины). Пациентам проводились следующие оперативные вмешательства: лапароскопическая передняя резекция прямой кишки (26 пациент), лапароскопическая левосторонняя гемиколэктомия (14 пациентов), лапароскопическая правосторонняя гемиколэктомия (23 пациента), лапароскопическая резекция сигмовидной кишки (20 пациентов), лапароскопически-ассистированная колэктомия (8 пациентов), лапароскопически-ассистированная брюшнодно-промежностная экстирпация (9 пациентов).

Осложнения III и более степени по классификации Clavien-Dindo отмечены у 16 пациентов (всего 33 эпизода), среди осложнений преобладали: нагноение послеоперационной раны (9/27,3% эпизодов, из них IIIa степени 7, IIIb степени 2), несостоятельность анастомоза (5/15,16% эпизодов – IV степень), развитие абсцессов в области оперативного вмешательства (5/15,16% эпизодов – IIIb степень), развитие острых язв ЖКТ (3/9% эпизода – 2 степени IIIb и 1 IVb), парез кишечника с развитием динамической кишечной непроходимости (2/6% эпизода IV a, b степень), сепсис (6/18,2% эпизодов, IVb степень), септический шок (3/9% эпизода, IVb степень). Данные представлены в таблице 3. Отмечено 4 летальных исхода (4%). Полученные данные совпадают с данными литературы: так, авторы исследования [35] докладывают о 16,2% пациентов с осложненным течением

послеоперационного периода. Структура послеоперационных осложнений сходна с описываемой ранее [24, 81].

Таблица 3 – Характеристика пациентов и осложнений, зафиксированных на ретроспективном этапе

Пол, возраст	
Мужчины	68
Женщины	34
Возраст, лет	69,1±11,1
Анестезиологический риск	
ASA II	29
ASA III	71
Хирургические вмешательства	
Ls передняя резекция прямой кишки	26
Ls левосторонняя гемиколэктомия	14
Ls правосторонняя гемиколэктомия	23
Ls резекция сигмовидной кишки	20
Ls-ассистированная колэктомия	8
Ls-ассистированная брюшноно- промежностая экстирпация	9
Осложнения (абсолютное/относительное значение)	
Пациентов с осложненным течением	16
Количество эпизодов осложнений	33
Нагноение послеоперационной раны	9/27,3%
Несостоятельность анастомоза	5/15,16%
Развитие абсцессов в области оперативного вмешательства	5/15,16%

Продолжение таблицы 3 - Характеристика пациентов и осложнений, зафиксированных на ретроспективном этапе

Парез кишечника с развитием динамической кишечной непроходимости	2/6%
Развитие острых язв ЖКТ	3/9%
Сепсис	6/18,2%
Септический шок	3/9%

При определении модифицируемых факторов риска развития послеоперационных осложнений была оценена частота развития критических инцидентов: максимальный процент снижения АД, минимальное среднее АД (на этапах до или после наложенного карбоксиперитонеума), интраабдоминальное перфузионное давление, эпизоды бради- и тахикардии (табл. 4).

Таблица 4 – Факторы риска развития осложнений у пациентов с осложненным и неосложненным течением послеоперационного периода

Фактор	Пациенты с неосложненным течением послеоперационного периода, n = 84	Пациенты с осложненным течением послеоперационного периода, n = 16	p
Медиана максимального снижения САД от исходного (%)	22,56 (14,1; 36)	38 (32,6; 43,6)	<0,001

Продолжение таблицы 4 - 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
Менее 20% от исходного, кол-во пациентов	36	0	<0,001
Кол-во пациентов с величиной изменения САД более 20% от исходного	48	16	
Общее кол-во критических инцидентов	1 (1; 2)	3 (3; 4)	<0,001
До 2 инцидентов включительно, кол-во пациентов	76	3	<0,001
Более 2 инцидентов, кол-во пациентов	8	13	
Минимальное сАД, мм рт. ст.	69 (66; 73)	55,5 (46,7; 62,2)	<0,001
Более 65 мм рт. ст., кол-во пациентов	65	2	<0,001
Менее 65 мм рт. ст., кол-во пациентов	19	14	
Интраабдоминальное перфузионное давление, мм рт. ст.	69 (66; 73)	56,8 (49,2; 60)	0,002

Продолжение таблицы 4 - 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
Более 65 мм рт. ст., кол-во пациентов	68	0	<0,001
Менее 65 мм рт. ст., кол-во пациентов	16	16	
Минимальная ЧСС	65,6±12	56,3±13	0,006
Менее 60 уд/мин	17	7	0,044
Более 60 уд/мин.	67	9	
Максимальная ЧСС	93,6±12	91,8±9	0,512
Менее 120 уд/мин	82	16	0,533
Более 120 уд/мин	2	0	

Снижение САД более чем на 20% от исходного и снижение интрабdomинального перфузионного давления менее 65 мм рт. ст. оказались наиболее распространенными среди критических инцидентов. Критические инциденты являются важным фактором риска развития осложнений (критерий Краскела-Уоллеса,  $p < 0,001$ ). Развитие более 2 критических инцидентов в течение операции значимо повышали риск развития послеоперационных осложнений у пациентов данной группы ( $\chi^2 44,016$ ,  $p < 0,001$ , OR 44,3, CI 10,46-187,9).

Для определения факторов риска развития послеоперационных осложнений был проведен регрессионный анализ, результаты которого представлены в таблице 5.



Таблица 5 – Однофакторный регрессионный анализ факторов риска развития послеоперационных осложнений

Фактор	OR	CI 95%	P
Снижение систолического АД более чем на 20%	0,965	0,949-0,981	<0,001
Минимальное сАД менее 65 мм рт. ст.	0,947	0,927-0,966	<0,001
ИаПД менее 65 мм рт. ст.	0,972	0,964-0,981	<0,001
ЧСС мин.	0,973	0,964-0,981	<0,001
ЧСС макс.	0,982	0,977-0,988	<0,001

При построении множественной регрессионной модели выявлено, что независимыми факторами риска развития осложнений являются снижение систолического АД более чем на 20% и интраабдоминального перфузионного давления менее 65 мм рт. ст. (таблица 6). При рассмотрении эпизодов, включавших в себя снижение как САД, так и сАД и ИаПД, в анализ включался эпизод снижения ИаПД. При рассмотрении эпизодов, включавших в себя снижение САД более чем на 20% и снижение сАД, в анализ включалось снижение сАД.

Таблица 6 – Многофакторный регрессионный анализ факторов риска развития послеоперационных осложнений

Фактор	OR	CI 95%	p
Снижение систолического АД более чем на 20%	1,535	1,095-2,152	0,013

Продолжение таблицы 6 - Многофакторный регрессионный анализ факторов риска развития послеоперационных осложнений

Фактор	OR	CI 95%	p
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

Повышение ВБД даже до 12 мм рт. ст. во время лапароскопии ассоциировано с изменениями метаболизма мышц передней брюшной стенки, переходом мышечной ткани на анаэробный тип обмена, что косвенно свидетельствует о гипоперфузии тканей даже при невысоких цифрах ВБД [95]. Интраабдоминальное перфузионное давление, определяемое как разница между сАД и ВБД является важным предиктором неблагоприятного исхода у пациентов с сепсисом, циррозом и панкреатитом [71, 127, 70]. Снижение ИаПД является более надежным маркером прогрессии и тяжести при остром панкреатите [71]. Снижение ИаПД приводит к гипоперфузии органов брюшной полости и росту плазменной концентрации лактата. Кроме того, ИаПД связь с печеночным компонентом органной дисфункции по SOFA [126]. Несмотря на значимость данного параметра, нам не встретилось литературных данных о его применении в контексте целенаправленной терапии при лапароскопических операциях.

Полученные нами данные в целом совпадают с данными, приведенными в литературе. Кроме того, сходные факторы риска развития осложнений были показаны нами ранее [1]. Помимо данных факторов риска, нами было продемонстрировано, что у пациентов с осложненным течением послеоперационного периода отмечены более длительные периоды гипотензии в течение операции: суммарная длительность эпизодов снижения систолического АД более чем на 20% составила  $19,4 \pm 11,3$  мин в группе с неосложненным течением

послеоперационного периода, а в группе пациентов с развившимися осложнениями  $42,8 \pm 18,7$  мин. ( $p < 0,01$ ) [1].

### **3.2 Оценка гемодинамического профиля в ходе операции и информативности неинвазивного мониторинга гемодинамики**

Для анализа гемодинамического профиля пациентов во время лапароскопических операций и оценки информативности данных, получаемых с помощью неинвазивного мониторинга, основанного на анализе PWTT во время лапароскопических вмешательствах нами был проведен второй этап исследования. В него было включено 16 пациентов, подвергавшихся оперативному лечению по поводу новообразований толстой и прямой кишки. Средний возраст пациентов, включенных в данный этап, составил  $66,1 \pm 9,1$  лет, 10 мужчин и 6 женщин. Пациентам была проведена лапароскопическая резекция прямой кишки в 9 случаях, левосторонняя гемиколэктомия в 4 случаях, правосторонняя гемиколэктомия в 3 случаях (таблица 7).

Таблица 7 – Характеристика пациентов на этапе оценки гемодинамического профиля и оценки информативности неинвазивного мониторинга гемодинамики

Характеристики	Количество пациентов (n=16)
<b>Оперативные вмешательства</b>	
Ls передняя резекция прямой кишки	9
Ls левосторонняя гемиколэктомия	4
Ls правосторонняя гемиколэктомия	3
<b>Оценка физического состояния пациента</b>	
ASA II	6

Продолжение таблицы 7 – Характеристика пациентов на этапе оценки гемодинамического профиля и оценки информативности неинвазивного мониторинга гемодинамики

Оценка физического состояния пациента	
ASA III	10
Средний возраст, лет	66,1±9
Пол	
Мужчины	10
Женщины	6

### 3.2.1 Оценка гемодинамического профиля пациентов

Для изучения гемодинамического профиля нами был выбран метод ТПДГ. Измерения производились в следующих точках: 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). По данным ТПДГ до индукции средний СИ у пациентов, включенных в исследование составил  $2,4 \pm 0,47$  л/мин/м<sup>2</sup>. После индукции до позиционирования в положение Тренделенбурга средний СИ составил  $2,94 \pm 0,68$  л/мин/м<sup>2</sup>, статистической разницы между первыми двумя точками измерения не отмечено ( $p = 0,161$ ). После проведения модифицированного теста с подъемом ног (положение Тренделенбурга) отмечено значимое нарастание среднего значения СИ до  $3,4 \pm 0,73$  л/мин/м<sup>2</sup> vs  $2,94 \pm 0,68$  л/мин/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Несмотря на это, ответ на изменение положения тела у всех пациентов был разнороден. Так увеличение СИ более чем на 15%, свидетельствовавшее о возможности инфузии дополнительного объема жидкости, зафиксировано у 10 пациентов (62,5% пациентов). У одного пациента

(6,2%) отмечено, напротив, пусть незначительное, но снижение СИ, которое составило  $0,11 \text{ л/мин/м}^2$  (3,4%). У этой категории больных прогнозируется отрицательный эффект на гемодинамику от увеличения инфузионной нагрузки. У 5 (31,25%) пациентов повышение СИ составило менее 15%, что характеризовало их, как «нереспондеров». В дальнейшем при наложении карбоксиперитонеума СИ имел тенденцию к снижению до  $2,94 \pm 0,68 \text{ л/мин/м}^2$  ( $p = 0,079$ ). В дальнейшем, в течение всего периода карбоксиперитонеума, СИ менялся незначительно и к моменту проведения теста с малообъемной инфузией составлял  $3,06 \pm 0,65 \text{ л/мин/м}^2$  ( $p = 0,156$ ).

После проведения теста с волемической нагрузкой во время операции СИ увеличился до в среднем до  $3,35 \pm 0,58 \text{ л/мин/м}^2$  ( $p < 0,001$ ), 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  $\chi^2 3,33$ ,  $p = 0,068$ ).

Стоит отметить, что несмотря на то, что статистической разницы в изменения СИ после модифицированного теста с подъемом ног до наложения карбоксиперитонеума не достигнуто, изменения гемодинамического профиля оказалось гетерогенным. Особенно выраженным снижением СИ было у пациентов, которые в дальнейшем относились к группе «респондеров» по результатам обоих тестов (4 пациента, 25%), либо относились к группе «нереспондеров» после обоих тестов (4 пациента, 25%), при этом снижение СИ сопровождалось снижением сАД у 3 пациентов, относившихся к группе «респондеров» по результатам обоих тестов. У 2 пациентов, которые не были признаны «респондерами», снижалось сАД при наложении карбоксиперитонеума, при этом у 1 зафиксировано снижение сАД менее 65 мм рт. ст. У остальных пациентов, напротив, отмечено увеличение сАД в среднем на  $10,9 \pm 8,9\%$  от уровня сАД после проведения модифицированного теста с подъемом ног.

Полученные результаты подтвердили гетерогенность гемодинамического ответа на волемическую нагрузку у различных больных и необходимость более дифференцированного подхода при определении лечебной тактики, основанного на разделении пациентов на «респондеров» и «нереспондеров». Более того, в ходе операции пациенты могут «переходить» из одной группы в другую. Так, в нашем исследовании после индукции 62,5% пациентов были расценены как респондеры, а после наложения карбоксиперитонеума и проведения теста с малообъемной инфузией доля таких пациентов снизилась до 31%, что подтверждает необходимость динамической оценки ответа на волемическую нагрузку в течении всей операции. Это заключение хорошо иллюстрируется клиническими примерами.

Так, к примеру, в нашей выборке имелся пациент, у которого исходный СИ составил 3,3 л/мин/м<sup>2</sup>. После индукции СИ уменьшился до 2,99 л/мин/м<sup>2</sup>. Пациент был позиционирован в положение Тренделенбурга, после чего его СИ снизился до 2,88 л/мин/м<sup>2</sup>. САД в течение теста изменялось незначительно в пределах 73-76 мм рт. ст. До проведения теста с малообъемной инфузией его СИ составил 2,72 л/мин/м<sup>2</sup>, а после 2,79 л/мин/м<sup>2</sup>, таким образом, прирост составил менее 15% и пациент был расценен как «нереспондер» после обоих тестов (рис. 3).

Это свидетельствует о том, что у таких пациентов инфузионная нагрузка не приведет к значимому приросту СИ и волемическая нагрузка может быть вредна у такой категории пациентов.

У другого пациента после индукции СИ снизился с 2,58 л/мин/м<sup>2</sup> до 2,14 л/мин/м<sup>2</sup> (рис. 3), при этом снижение СИ сопровождалось снижением САД более чем на 20% от исходного. После позиционирования в положение Тренделенбурга было отмечено возрастание СИ с 2,14 л/мин/м<sup>2</sup> до 2,92 л/мин/м<sup>2</sup>, что составило 23,37% и пациент был расценен как «респондер». После наложения карбоксиперитонеума СИ составил 2,24 л/мин/м<sup>2</sup>. Был проведен тест с малообъемной инфузией, по результатам которого СИ увеличился до 2,8 л/мин/м<sup>2</sup>,

что составило 25%. Очевидно, что такие пациенты нуждаются в оптимизации гемодинамики прежде всего за счет волемического статуса.

Большая часть пациентов имела следующий профиль гемодинамики (рис. 3): после индукции анестезии и перемещения в положение Тренделенбурга их СИ увеличивался более чем на 15%, однако, после наложения карбоксиперитонеума, по результатам теста с инфузионной нагрузкой они расценивались как «нереспондеры» и значимого увеличения СИ не отмечалось. Так, к примеру, у одного из пациентов по результатам первого теста изменение СИ составило +19,4%, а после начала лапароскопии и инфузионной нагрузки +1,45%, таким образом, пациент перешел из группы «респондеров» в группу «нереспондеров». Таким образом, гемодинамический ответ на инфузионную нагрузку у таких пациентов изменяется в течение операции.

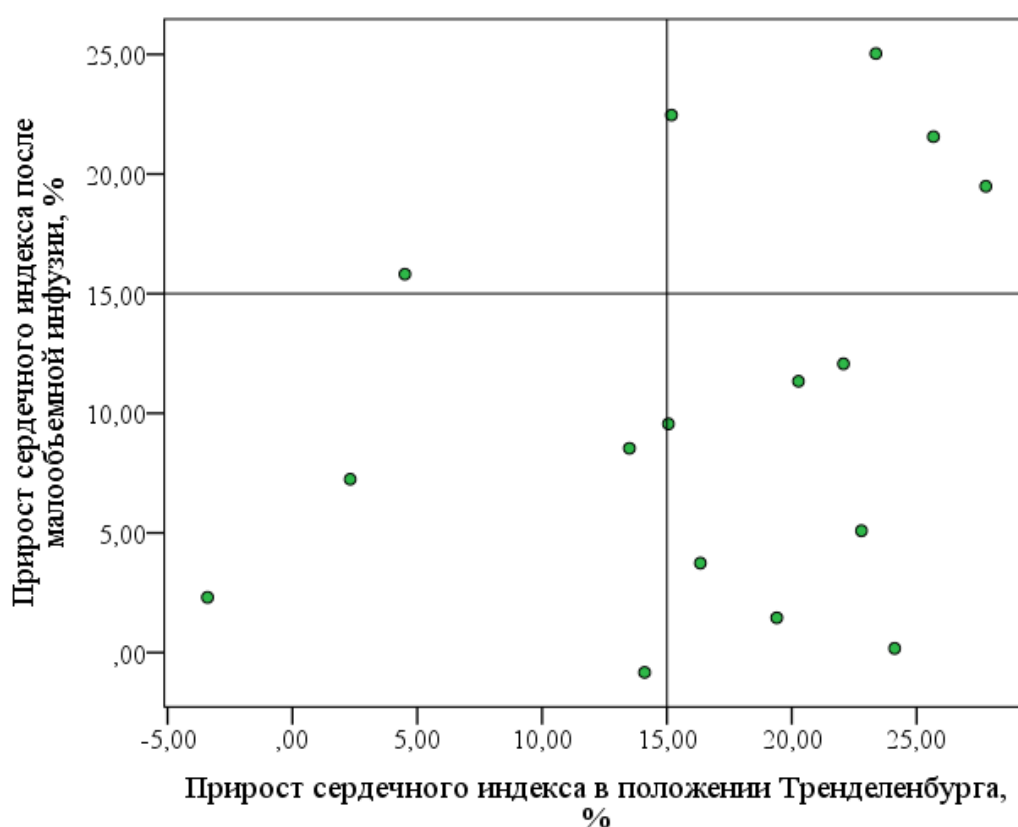


Рисунок 3 – Прирост сердечного индекса после проведения различных тестов на чувствительность к волемической нагрузке

Полученные данные показали, что неоднородность ответа на инфузионную нагрузку обуславливает необходимость дифференцированного подхода при коррекции гемодинамических нарушений на различных этапах анестезии и операции.

### 3.2.2 Оценка информативности неинвазивного мониторинга гемодинамики

Для оценки информативности данных, получаемых с помощью неинвазивного мониторинга, основанного на анализе времени транзита пульсовой волны во время лапароскопических вмешательствах получаемые данные при проведении неинвазивного мониторинга, сопоставлялись с данными транспищеводной доплерографии. Всего было выполнено 96 попарных измерений сердечного индекса и индекса ударного объема на различных этапах оперативного вмешательства. Полученные данные представлены в таблице 8. Как видно из приведенных данных, результаты неинвазивного мониторинга значительно отличаются во всех точках, кроме точки измерения до индукции анестезии.

Таблица 8 – Показатели индекса ударного объема и сердечного индекса в различных точках сравнения

Точка исследования	ИУО , мл/м <sup>2</sup> ТПДГ	ИУО, мл/м <sup>2</sup> PWTT	р	СИ, л/мин/м <sup>2</sup> , ТПДГ	СИ, л/мин/м <sup>2</sup> , PWTT	р
До индукции	43,7±6,2	43,1±6,89	0,324	2,4±0,47	2,36±0,37	0,148



Продолжение таблицы 8 – Показатели индекса ударного объема и сердечного индекса в различных точках сравнения

Точка исследования	ИУО , мл/м <sup>2</sup> ТПДГ	ИУО, мл/м <sup>2</sup> PWTT	р	СИ, л/мин/м <sup>2</sup> , ТПДГ	СИ, л/мин/м <sup>2</sup> , PWTT	р
До теста «положение 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 карбокси- перитонеума	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

При проверке гипотезы об отсутствии значимых отличий разницы в измерениях от нуля выявлена статистически значимая разница в показателях сердечного индекса:  $0,17 \pm 0,1$  мл/мин/м<sup>2</sup> (одновыборочный t-тест,  $p < 0,001$ ) и индекса ударного объема:  $1,56 \pm 1,95$  мл/мин/м<sup>2</sup> (одновыборочный t-тест,  $p < 0,001$ ). Таким образом, при наличии значимой статистической разницы, последующий анализ Бланда-Альтмана нельзя считать корректным. Однако, несмотря на имеющуюся статистическую разницу, с клинических позиций данное расхождение не представляется значимым.

Был проведен регрессионный анализ, результаты которого демонстрируют наличие линейной зависимости показателей неинвазивного мониторинга от инвазивного (по сердечному индексу):  $B = 1,05$ ,  $p = 0,0001$ ,  $r^2 = 0,999$ .

Для оценки направленности и согласованности изменений рассчитан коэффициент конкордантности Кендалла, который составил  $0,863$  ( $p < 0,001$ ).

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 неинвазивного метода составила 100% (95% CI 69,5%-100,00%), специфичность 66,6% (95% CI 22,28% - 95,67%), positive likelihood ratio 3,0 (95% CI 0,97 to 9,30), negative likelihood ratio 0, positive predictive value 83,33% (95% CI 61,72%-93,94%), negative predictive value 100%, AUC ROC 0,833 ( $p < 0,001$ , 95% CI 0,755-1,0). При проведении теста с малообъемной инфузией чувствительность определения изменений сердечного индекса неинвазивным методом составила 100% (95% CI 47,82% - 100,0%), специфичность 81,82% (95% CI 48,22%-97,72%), positive likelihood ratio 5,5 (95% CI 1,57-19,27), negative likelihood ratio 0, positive predictive value 71,43% (95% CI 41,65% - 89,75%), negative predictive value 100%, AUC ROC 0,909 ( $p < 0,001$ , 95% CI 0,760-1,0). Суммарно по двум тестам чувствительность составила 100% (95% CI 78,2%-100,0%), специфичность 81,25% (95% CI 54,35%-95,95%), positive likelihood ratio 5,33 (95% CI 1,92-14,79), negative

likelihood ratio 0, positive predictive value 83,33% (95% CI 64,32-93,27%), negative predictive value 100%, AUC ROC 0,882 (95% CI 0,755-1,0). Пороговое значение для определения «респондеров» по данным неинвазивного мониторинга составила 20,02% (чувствительность 86,7%, специфичность 94,1%). Таким образом, мы выбрали для дальнейшей разработки алгоритма пороговое значение 20% прироста сердечного индекса для характеристики пациента как «респондера» или «нереспондера».

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

В литературных источниках приводится достаточно много данных о возможности применения неинвазивного мониторинга сердечного выброса, основанного на анализе PWTT, у пациентов различного профиля, в т.ч. и кардиохирургического. Исследования показывают достаточно высокий коэффициент конкордантности и сопоставимости различных систем мониторинга при помощи анализа Бланда-Альтмана [107, 49]. Данные по использованию метода анализа времени транзита пульсовой волны при лапароскопических вмешательствах ограничены. При анализе литературы нам встретилось только одно недавнее исследование, которое бы рассматривало данный тип мониторинга в контексте лапароскопической хирургии в положении Тренделенбурга [39]. Авторы этого исследования говорят о том, что при сравнении двух типов мониторинга (esCCO и малоинвазивного мониторинга гемодинамики FloTrack Vigileo) разница в значениях СВ составила  $1,38 \pm 0,79$  л/мин, а конкордантность составила 92%, что свидетельствует о достаточно высокой степени сопоставимости данных.

Полученные нами результаты исследования показали аналогичные значения и продемонстрировали, что данный вид мониторинга сердечного выброса, основанного на анализе времени транзита пульсовой волны может быть

использован не только в условиях «открытой» хирургии [63], но и в условиях в условиях лапароскопических вмешательств при опущенном головном конце.

Таким образом, с учетом полученных нами данных о влиянии критических инцидентов на частоту развития осложнений, нам представлялось актуальным разработать алгоритм для предотвращения этих событий. С учетом данных о гетерогенности гемодинамического профиля и ответа на инфузионную нагрузку в течение операции мы использовали в разработке как возможность использования инфузии, так и вазопрессорной поддержки. Поскольку лапароскопические операции имеют этапность, отличную от «открытой» хирургии, мы разработали алгоритм с учетом двух этапов: до наложения карбоксиперитонеума и во время проведения лапароскопического этапа. Мы решили использовать позиционирование в положение Тренделенбурга как модифицированный тест с подъемом ног, основываясь на литературных данных [132]. Интраоперационно для определения потенциального ответа на инфузию был выбран тест с малообъемной инфузии ввиду его простоты и безопасности. Пороговым значением увеличения СИ, при котором пациент рассматривался нами как «респондер», на основании изучения особенностей неинвазивного мониторинга гемодинамики, являлся 20% прирост сердечного индекса.

### **3.3 Анализ эффективности алгоритма целенаправленной терапии**

Большинство исследований, посвященных периоперационной инфузионной терапии, были выполнены в условиях «открытой» хирургии, или в смешанных группах пациентов, при анализе которых не выполнялся анализ пациентов, оперируемых лапароскопическим способом.

В связи с отсутствием литературных данных об использовании специфических алгоритмов ЦНТ, учитывающих особенности лапароскопической хирургии, нам представлялось актуальным адаптировать существующие подходы к контролю гемодинамики с учетом дополнительных негативных факторов,

влияющих на сердечно сосудистую систему связанных с нагнетанием в брюшную полость газа и изменением положения тела в ходе операции. На предыдущих этапах исследования было установлено, что критические инциденты являются важным фактором риска развития послеоперационных осложнений, поэтому первоочередной задачей было предотвращение данных событий. Особенностью предлагаемого нами алгоритма стало поддержание не только целевых значений среднего артериального давления, но и интраабдоминального перфузионного давления с учетом важности поддержания этого показателя в условиях повышенного интраабдоминального давления при развитии даже незначительной гипотензии.

Кроме того, важным представлялось разделить протокол на этапы в зависимости от хода операции, поскольку положение больного на операционном столе ограничивало выбор традиционно используемых тестов для определения чувствительности больного к волеической нагрузке. Поскольку имеются достаточно обширные данные о том, что положение Тренделенбурга может быть использовано как аналог теста с подъемом ног для оценки прироста сердечного выброса на волеическую нагрузку [25, 132, 20], с учетом ограничений, существующих в условиях операционной, мы использовали его как модификацию данного теста. В начале операции при перемещении больного в положение Тренделенбурга оценивали изменение сердечного индекса, рассматривая эту позицию, как модифицированный тест с поднятием ног, далее в ходе операции использовался тест с малообъемной инфузией.

Схема включения пациентов на данном этапе представлена на рис. 4.

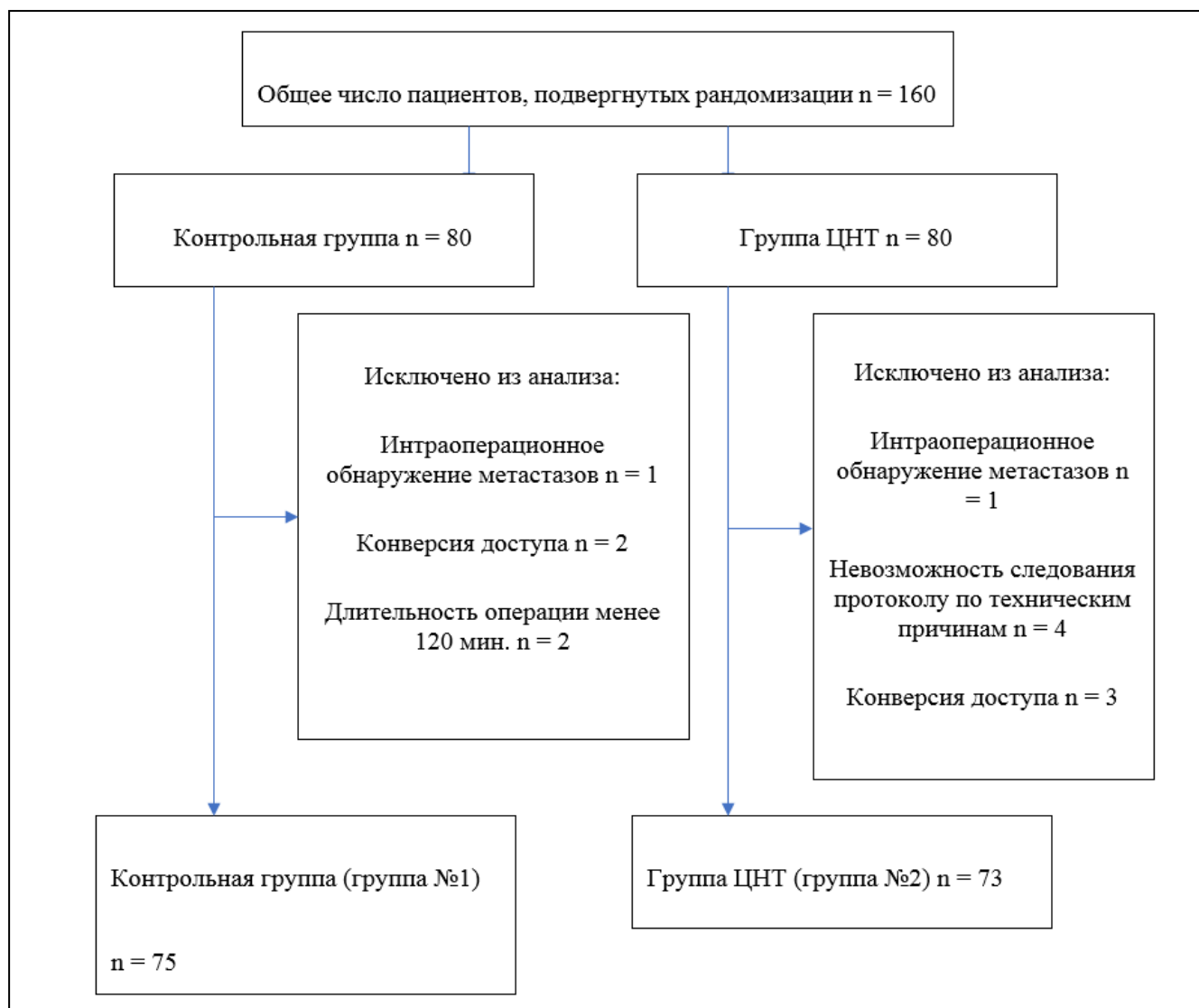


Рисунок 4 – Схема включения пациентов на этапе разработки и апробации протокола ЦНТ

Характеристика пациентов, включенных в исследование, представлена в табл. 9. Средний возраст составил  $71,9 \pm 8,7$  лет в контрольной и  $72,3 \pm 8,4$  года в группе ЦНТ. В обеих группах преобладали лица мужского пола. Группы были сопоставимы по демографическим данным, тяжести сопутствующей патологии, риску анестезии, а также характеру выполненных операций.

Таблица 9 – Основные характеристики пациентов, включенных в исследование

Показатели	Контрольная группа	Группа ЦНТ
Средний возраст, лет (Mean±SD)	71,9±8,7	72,3±8,4
Пол м/ж	44/31	48/25
Сопутствующая патология (абсолютное значение/% от числа пациентов в группе):		
- сахарный диабет II типа	14/18,6%	19/26%
- гипертоническая болезнь II стадии,	14/18,6%	18/24,6%
- гипертоническая болезнь III стадии	52/69,3%	46/63%
- ожирение 2-3 ст.	18/24%	16/21,9%
- хроническая болезнь почек III-V ст.	16/21,3%	11/15%
Оценка по ASA	II, n = 19 III, n = 56	II, n = 22 III, n = 51

Основной вариант оперативных вмешательств в обеих группах (более чем в 45% случаев) - правосторонняя гемиколэктомия. В 1-й (контрольной) группе ее выполнили в 34-х (45,3%), во 2-й группе – в 33-х случаях (45,2%). Передняя резекция прямой кишки произведена у 21-го пациента (28%) из группы 1 и у 16-ти (21,9%) из группы 2. У 11 человек (14,6%) группы №1 и 8-ми (10,9%) из группы 2 выполнена левосторонняя гемиколэктомия, а резекция сигмовидной кишки - соответственно у 9-ти (12%) и 16-ти (21,9%).

Длительность операции в контрольной группе составила  $216 \pm 34$  мин, в группе ЦНТ -  $210 \pm 40$  мин. ( $p=0,66$ ), продолжительность этапа карбоксиперитонеума, соответственно,  $192 \pm 30$  мин. и  $192 \pm 42$  мин. ( $p=0,92$ ).

### 3.3.1 Оценка тестов на чувствительность к волемической нагрузке

1) Тест с подъемом ножного конца операционного стола. Выполнен всем пациентам группы ЦНТ. По результатам теста, 49 (67,1%) пациентов были расценены как «респондеры». В период до наложения карбоксиперитонеума таким пациентам перелили 1250 (1000; 1500) мл сбалансированного кристаллоидного раствора.

2) Тест с инфузионной нагрузкой. Данный тест выполнялся интраоперационно у 46 пациентов группы ЦНТ, у которых после наложения карбоксиперитонеума отмечалось снижение САД на 15%, или ИаПД до 65 мм рт. ст., или СИ менее  $2,5 \text{ л/мин/м}^2$  или более чем на 20% от исходного. По результатам теста, у 17 пациентов (37%) отмечен прирост СИ более чем на 20%. На лапароскопическом этапе операции таким пациентам дополнительно перелито 750 (500; 1000) мл сбалансированного кристаллоидного раствора. У 26 пациентов, с целью коррекции гипотонии был добавлен норадреналин в дозировке 0,02-0,12 мкг/кг/мин. 6 больным, у которых снижение СИ не корригировалось инфузионной нагрузкой и/или при начале вазопрессорной поддержки, была начата инотропная поддержка адреналином в дозе 0,02-0,04 мкг/кг/мин.

Таким образом, использование неинвазивного контроля сердечного выброса при проведении тестов чувствительности к волемической нагрузке позволяло в любой момент операции и анестезии дифференцировать пациентов на «респондеров» и нереспондеров» и корригировать программу инфузионной терапии.

В исследовании, посвященном определению чувствительности и специфичности ответа на инфузионную терапию, схожее количество пациентов



было отнесено к группе «респондеров» (63%) и «нереспондеров» (37%), несмотря на иные используемые целевые и пороговые значения. Авторы использовали показатель вариабельности ударного объема как маркер ответа на волемическую нагрузку [130].

### 3.3.2 Влияние алгоритма ЦНТ на гемодинамику

Между группами не отмечено значимой разницы в величине систолического АД, диастолического АД, среднего АД, ЧСС во всех точках измерения, кроме измерения после завершения лапароскопии: систолическое АД после десуффляции составило  $112 \pm 13$  мм рт.ст. в группе 1 и  $121 \pm 16$  в группе №2 ( $p < 0,001$ ). Сходная картина была отмечена для диастолического АД, среднего АД и ЧСС. Диастолическое АД не отличалось значимо между группами во всех точках измерения, кроме точки измерения по завершению лапароскопического этапа, составляя  $65 \pm 13$  мм рт. ст. в группе 1 и  $73 \pm 13$  в группе 2 ( $p = 0,004$ ). Среднее АД было значимо выше после окончания лапароскопии:  $80 \pm 11$  мм рт.ст. в контрольной группе и  $89 \pm 13$  мм рт. ст. в группе ЦНТ ( $p < 0,001$ ). ЧСС значимо не отличалась между группами во всех точках измерения.

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

Сердечный индекс был значимо выше в группе ЦНТ после индукции и проведения тестов на чувствительность к волемической нагрузке ( $2,41 \pm 0,49$  л/мин/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> в группе №1 и  $3,34 \pm 0,92$  л/мин/м<sup>2</sup> в группе №2,  $p = 0,044$ ) и по завершению лапароскопического этапа операции ( $2,76 \pm 0,53$  л/мин/м<sup>2</sup> vs  $3,2 \pm 0,61$  л/мин/м<sup>2</sup> для групп 1 и 2, соответственно,  $p = 0,004$ ).

Различия в величине ударного объема носили значимый характер в точке, соответствующей 1 ч от начала лапароскопии:  $71,2 \pm 18,1$  мл/мин vs  $80 \pm 15,6$  мл/мин для контрольной группы и группы ЦНТ, соответственно,  $p = 0,004$ . Индекс

ударного объема отличался между группами после индукции ( $35,3 \pm 6,87$  мл/мин/м<sup>2</sup> в группе 1  $38,8 \pm 6,3$  мл/мин/м<sup>2</sup> в группе 2,  $p = 0,008$ ), через 1 ч после начала операции ( $36,7 \pm 9,9$  мл/мин/м<sup>2</sup> и  $43,2 \pm 8,3$  мл/мин/м<sup>2</sup> для групп №1 и 2, соотв.,  $p < 0,001$ ), после окончания лапароскопии ( $37,7 \pm 8,75$  мл/мин/м<sup>2</sup> vs  $41,6 \pm 6,9$ , группы 1 и 2, соотв.,  $p = 0,012$ ).

Рисунок 5 иллюстрирует соотношение среднего АД и СИ до момента индукции в контрольной группе. Как видно из представленного графика, все пациенты контрольной группы на момент начала анестезии имели сАД более 65 мм рт. ст. и подавляющее большинство СИ более 2,5 л/мин/м<sup>2</sup>. Сходная картина наблюдалась и в группе ЦНТ (рис. 6).

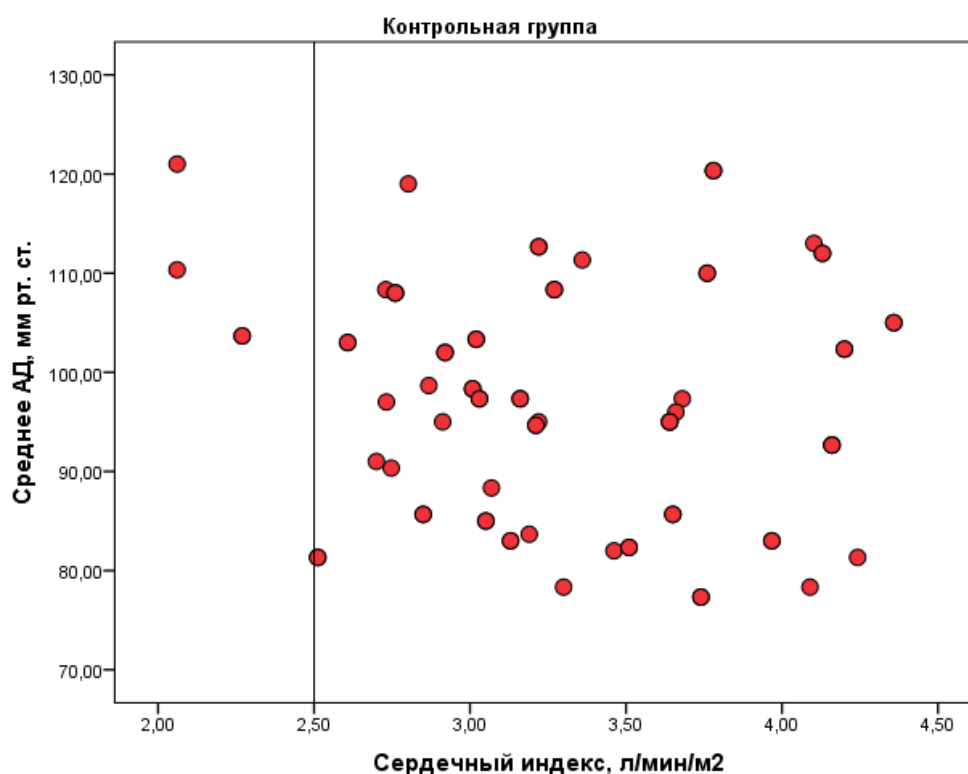


Рисунок 5 – Соотношение среднего АД и СИ до момента индукции в контрольной группе

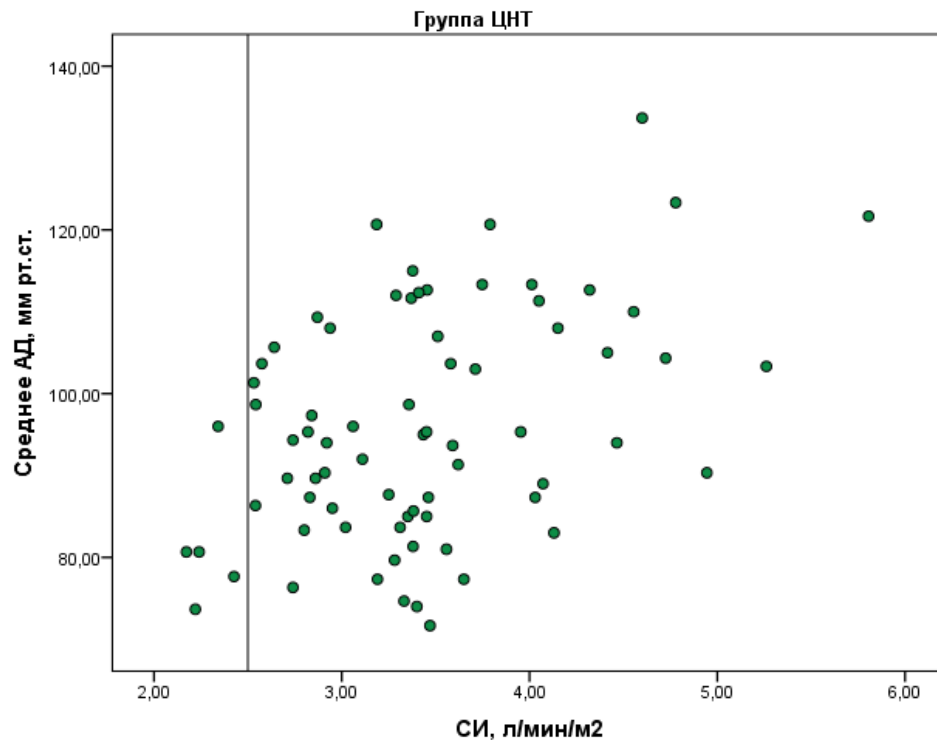


Рисунок 6 – Соотношение среднего АД и СИ до момента индукции в группе ЦНТ

В контрольной группе отмечено значимое снижение среднего АД и СИ после индукции, при этом у 20 пациентов (26,7% случаев) отмечено как низкое сАД, так и сниженный СИ (рис. 7).

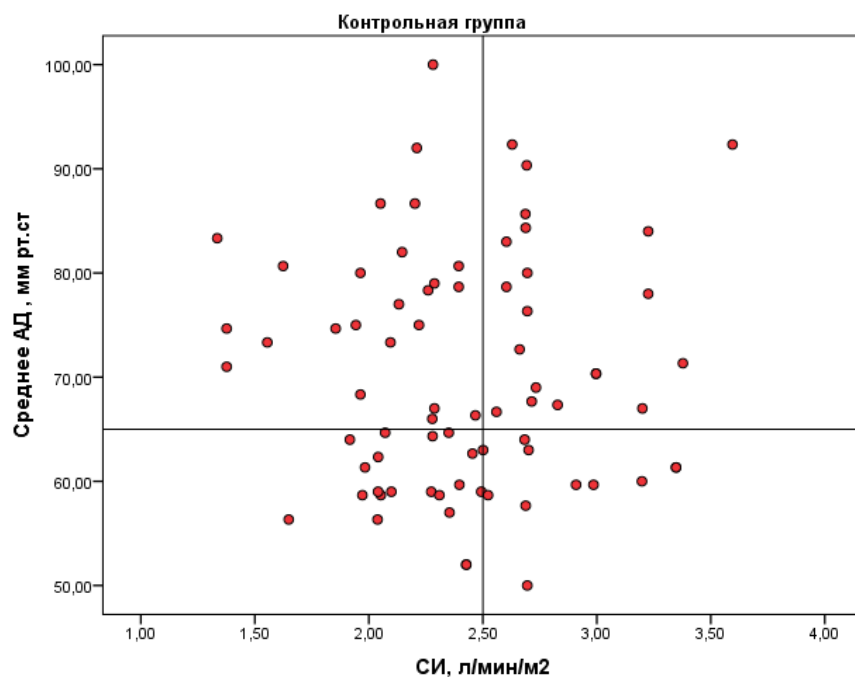


Рисунок 7 – Соотношение СИ и сАД у пациентов контрольной группы на этапе индукции

Снижение СИ составило в среднем 25,9% (17,1%; 34,88%) по сравнению с исходным. Снижение сАД составило в среднем 25,4% (21,1%; 33,5%) по сравнению с исходным значением. Анализ полученных данных продемонстрировал более стабильные показатели гемодинамики в интраоперационном периоде у пациентов, вошедших в группу целенаправленной терапии: снижение СИ составило 19,2% (8,8%; 30,0%) ( $p = 0,006$ ). Снижение сАД отличается незначимо: в среднем на 26,2% (16,3%; 33,3%) от исходного ( $p = 0,125$ ). В целом пациентов, у которых в течение карбоксиперитонеума значения СИ и сАД были снижены ниже 2,5 л/мин/м<sup>2</sup> и 65 мм рт. ст. соответственно, в группе ЦНТ оказалось меньше: 16,4% vs 25,3% пациентов в группах 1 и 2, соотв. (рис. 7, рис. 8). 9 пациентов из контрольной группы нуждались в начале вазопрессорной поддержки непосредственно после индукции, 7 пациентам из группы ЦНТ также была начата вазопрессорная поддержка, при этом 4 из них вазопрессорная поддержка была начата, несмотря на статус «респондера», поскольку сАД составило менее 65 мм рт. ст. В дальнейшем после начала вазопрессорной поддержки производилась повторная оценка ответа на инфузионную нагрузку.

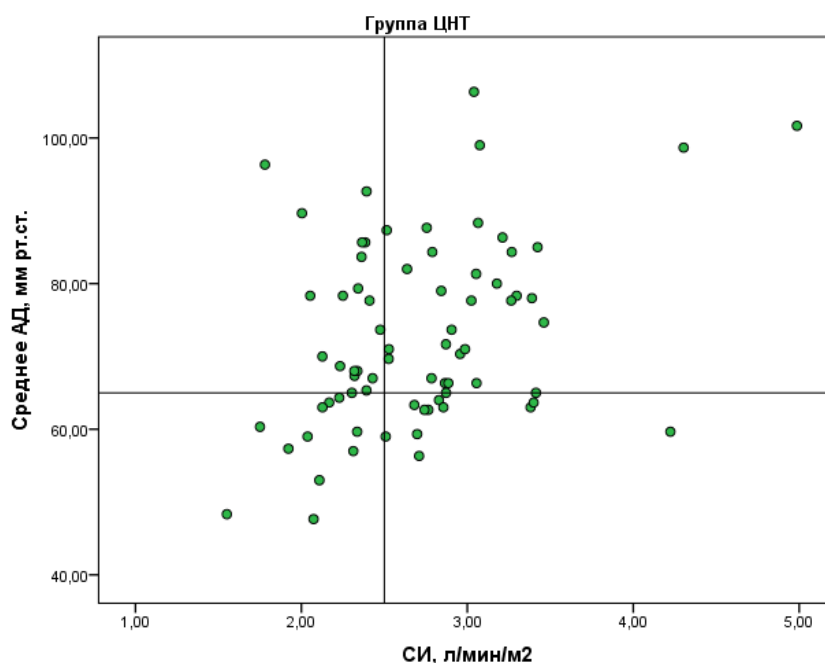


Рисунок 8 – Соотношение СИ и сАД у пациентов группы ЦНТ на этапе индукции

На этапе наложенного карбоксиперитонеума управление гемодинамикой позволяло достигать уровня сАД более 65 мм рт. ст. у подавляющего большинства у пациентов группы контроля и у всех пациентов группы ЦНТ, при этом количество пациентов со сниженным СИ в контрольной группе значимо больше: 38,6% по сравнению с 13,6% в группе ЦНТ (рис. 9, рис. 10) ( $\chi^2$  11,9,  $p < 0,001$ ). Однако, при расчете ИаПД обращает на себя внимание значительное количество пациентов в контрольной группе, у которых его не удавалось поддерживать на уровне более 65 мм рт. ст.: 50,6% пациентов имело сниженное ИаПД в группе 1 и 15% в группе 2 ( $\chi^2$  21,6,  $p < 0,001$ ) (рис. 11, рис. 12). После десуффляции практически у всех пациентов группы ЦНТ удавалось поддерживать целевые показатели сАД (сниженные показатели отмечены в 2 случаях) и СИ (ниже 2,5 л/мин/м<sup>2</sup> в 5 случаях), в отличие от пациентов контрольной группы, у части которых отмечался сниженный СИ (в 14 случаях) и в единичных случаях сниженное сАД (2 случая) (рис. 13, рис. 14).

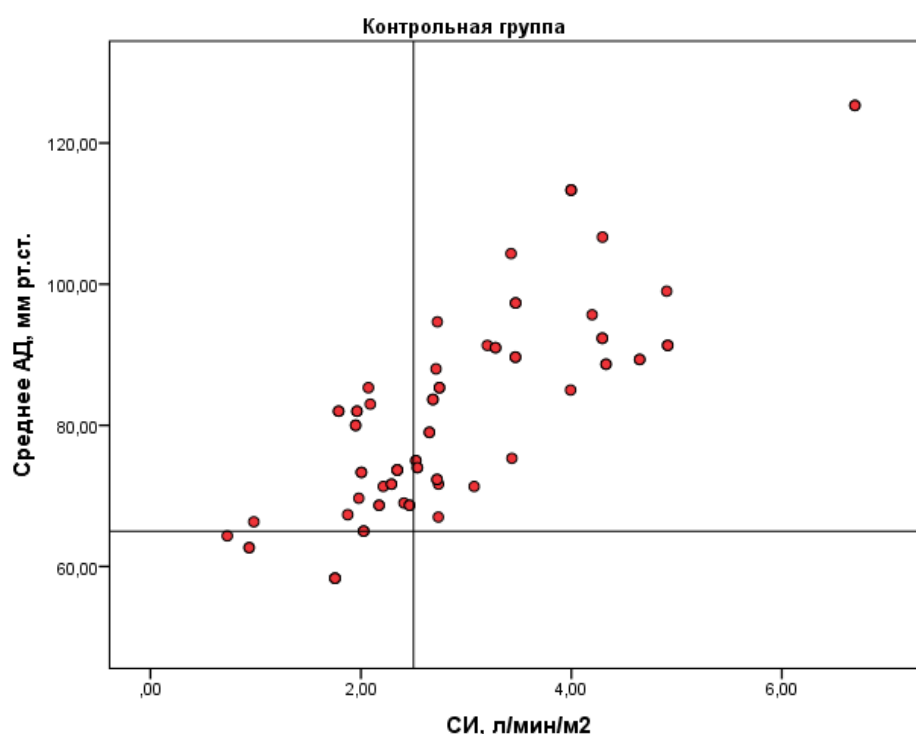


Рисунок 9 – Соотношение СИ и сАД у пациентов контрольной группы во время проведения лапароскопического этапа операции

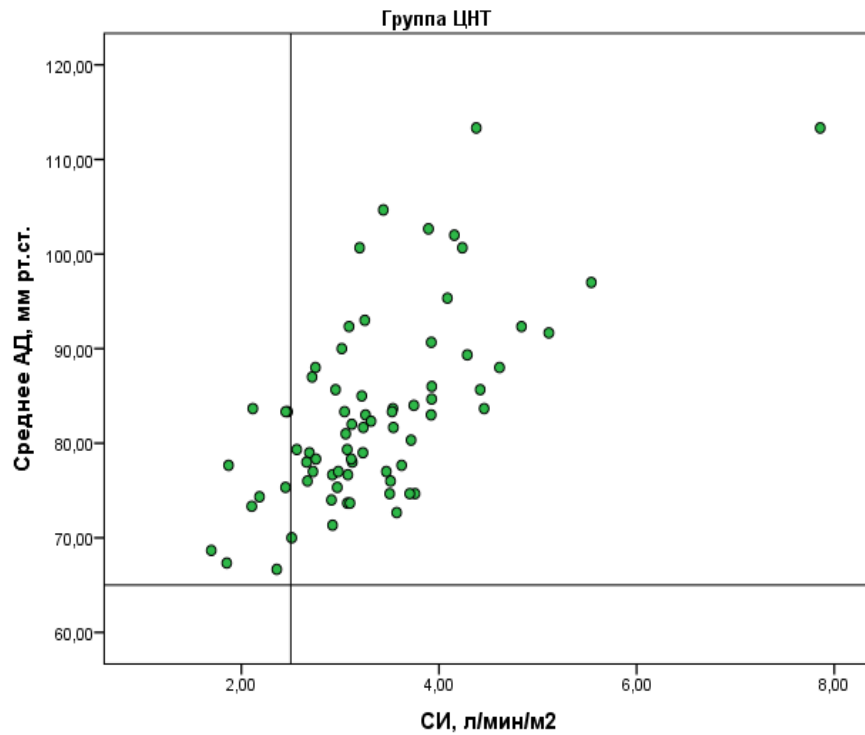


Рисунок 10 – Соотношение СИ и сАД у пациентов группы ЦНТ во время проведения лапароскопического этапа операции

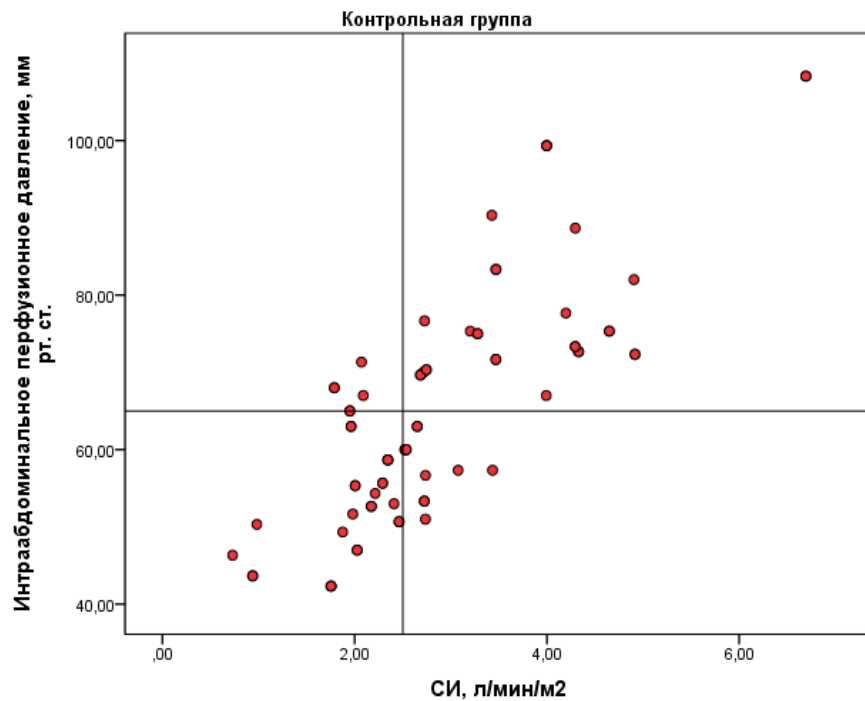


Рисунок 11 – Соотношение интраабдоминального перфузионного давления и СИ в интраоперационном периоде у пациентов контрольной группы

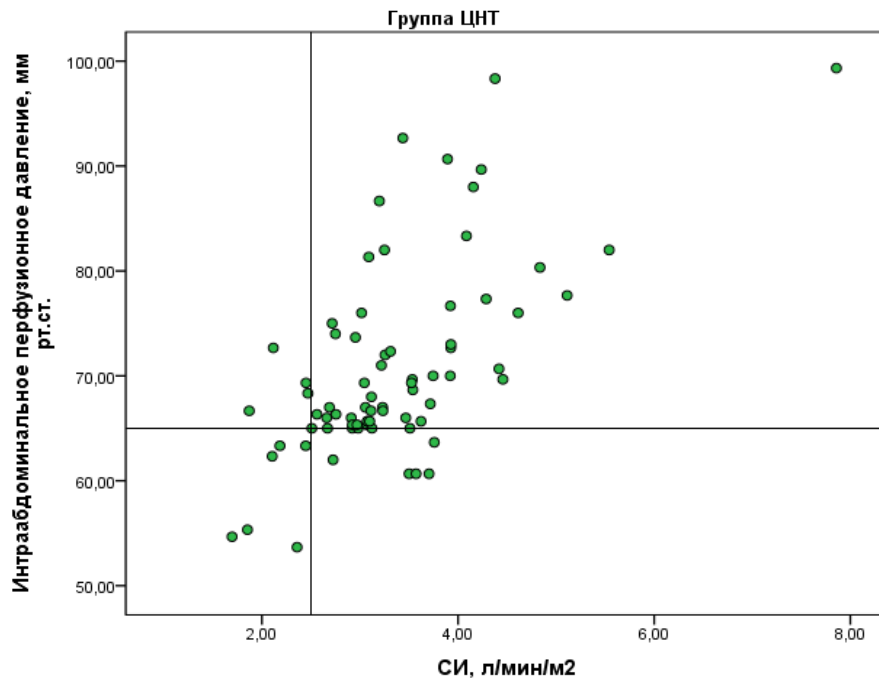


Рисунок 12 – Соотношение интраабдоминального перфузионного давления и СИ в интраоперационном периоде у пациентов группы ЦНТ

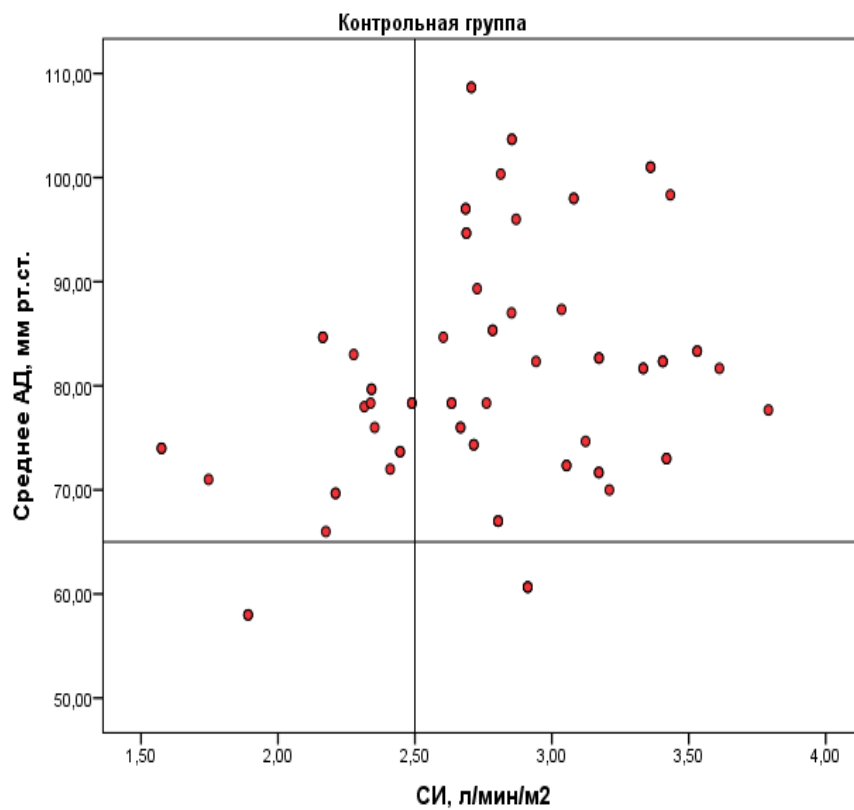


Рисунок 13 – Соотношение среднего АД и СИ после десуффляции у пациентов контрольной группы

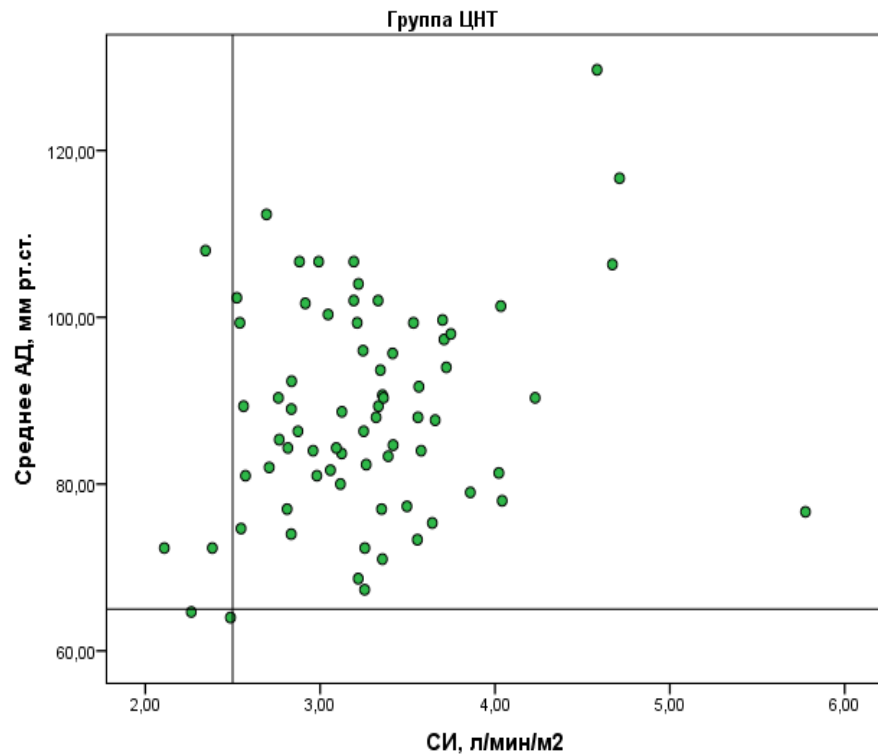


Рисунок 14 – Соотношение среднего АД и СИ после десуффляции у пациентов контрольной группы

Сведения о гемодинамике на всех этапах исследования более подробно приведены в таблице 10.

Таблица 10 – Показатели центральной гемодинамики у пациентов контрольной группы и группы целенаправленной терапии

Группа	До индукции	Индукция	1 ч. пневмоперитонеума	После пневмоперитонеума	р группы	р времени	р группа*время
--------	-------------	----------	------------------------	-------------------------	----------	-----------	----------------



Продолжение таблицы 10 - Показатели центральной гемодинамики у пациентов контрольной группы и группы целенаправленной терапии

	Г р у п п а	До индук ции	Индукци я	1 пневмо перитоне ума	После пневмо перитоне ума	р группы	р времен и	р груп па*в ремя
САД, мм рт. ст.	№ 1	136±15	99 ±19	110±18	112±13	0,119	<0,001	0,015
	№ 2	135±16	100 ±18	111±13	121±16			
ДАД, мм рт. ст.	№ 1	78±11,5	56±10	68±16	65±13	0,047	<0,001	0,016
	№ 2	76±15	59±12	69±11	73±13			
сАД, мм рт. ст.	№ 1	97±12	70±11	82±15	80±11	0,054	<0,001	0,006
	№ 2	95±14	72±13	83±10	89±13			
ЧСС, уд/мин	№ 1	73,5±8	69±8	76,8±14,8	74±11,4	0,075	<0,001	0,404
	№ 2	74,6±11	70±10	76,9±11	78±8,6			

Продолжение таблицы 10 - Показатели центральной гемодинамики у пациентов контрольной группы и группы целенаправленной терапии

	Г р у п п а	До индукц ии	Индукция	1 ч. пневмо перитоне ума	После пневмо перитоне ума	р группы	р времен и	р груп па*в ремя
СВ, л/мин	№ 1	6,39±1	4,68±0,9	5,57±2,18	5,34±0,96	0,011	<0,001	0,022
	№ 2	6,32±1, 3	5,0±1,12	6,18±1,6	6,0±1,19			
СИ, л/мин/ м2	№ 1	3,29±0, 57	2,41±0,49	2,9±1,17	2,76±0,53	<0,001	<0,001	0,039
	№ 2	3,42±0, 74	2,71±0,59	3,34±0,92	3,2±0,61			
УО, мл/мин	№ 1	87±11,2	68,3±11,6	71,2±18,1	73±15,96	0,063	<0,001	<0,0 01
	№ 2	84,8±12	72±12,1	80±15,6	77,47±15			
ИУО, мл/мин /м2	№ 1	44,9±6, 8	35,3±6,87	36,7±9,9	37,7±8,75	<0,001	<0,001	<0,0 01
	№ 2	45,8±6, 9	38,8±6,3	43,2±8,3	41,6±6,9			

Стоит отметить, что по материалу мета-анализа [17] большинство исследований, посвященных проблеме периоперационной оптимизации инфузионной терапии и вазопрессорной поддержки, не проводит мониторинга СИ в контрольных группах. Также обращает на себя внимание тот факт, что не у всех пациентов нам удалось достигнуть целевых значений сАД и СИ в течение всего времени операции, что в целом совпадает с данными других авторов: [126] демонстрируют, что целевые цифры сАД, ОПСС и СИ были достигнуты на протяжении 94,1%, 86,6% и 85,9% времени. 2 из 3 параметров поддерживались на заданном протоколом уровне в течение 94,7% времени, однако, все 3 параметра одновременно были оптимизированы только на протяжении 36,1% времени. У трети пациентов, рандомизированных в группу целенаправленной терапии в исследовании OPVI, индекс вариабельности плетизмограммы был менее 13%, несмотря на то, что исследователи акцентируют внимание на аккуратном соблюдении протокола [66].

Общее число критических инцидентов у них также было значимо ниже, чем в контрольной группе: у 3 пациентов контрольной группы не зафиксировано ни одного эпизода, у подавляющей части пациентов отмечено до 2 эпизодов критических инцидентов (43 пациента), у 22 пациентов группы ЦНТ не отмечено критических инцидентов, у 42 отмечено до 2 критических инцидентов (общее количество критических инцидентов при сравнении двух групп: 2 (1; 3) vs 1 (0; 2)  $p < 0,001$ ), а суммарная длительность эпизодов гипотензии - значимо меньше у пациентов, у которых был реализован алгоритм ЦНТ: 12 мин (12; 16) у пациентов контрольной группы vs 8 мин (0; 12) в группе ЦНТ ( $p < 0,001$ ).

В работе, посвященной целенаправленной терапии у пациентов в плановой абдоминальной хирургии было показано уменьшение количества эпизодов гипотензии: так, в среднем авторы зафиксировали 2 эпизода гипотензии у пациентов группы целенаправленной терапии и 3,5 в группе контроля [72]. С учетом того, что это составляет большую часть от фиксируемых нами критических инцидентов, наши данные совпадают с приведенными в литературе.

### 3.3.3 Инфузионно-трансфузионная, вазопрессорная и инотропная поддержка в различных группах

Объем инфузионно-трансфузионной терапии, характер вазопрессорной и инотропной поддержки представлен в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительная оценка инфузионно-трансфузионной терапии и вазопрессорной/инотропной поддержки в исследовательских группах

Показатели	Группа 1 (контрольная)	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
Число пациентов, к-м проводили гемотрансфузию	10 (13,3%)	10 (13,6%)	0,949
Средний объем эритроцитсодержащих сред	232 (222; 293)	231 (250; 446)	0,315
Медиана максимальной дозы норадреналина (в ходе операции), мкг/кг/мин			
- во время лапароскопии	0,04 (0,03; 0,08)	0 (0; 0,04)	<0,001

Продолжение таблицы 11 - Сравнительная оценка инфузионно-трансфузионной терапии и вазопрессорной/инотропной поддержки в исследовательских группах

Показатели	Группа 1 (контрольная)	Группа 2 (ЦНТ)	P
- 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
Инфузия адреналина, число пациентов	8	6	0,581
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

Общий объем инфузии оказался значимо меньшим у пациентов группы ЦНТ: 2750 (2375; 3000) мл vs 3500 (3000;4000) мл в контрольной группе ( $p < 0,001$ ), однако, стоит отметить, что средний объем введенной жидкости до наложения карбоксиперитонеума у них был значимо большим. Вероятно, более раннее выявление «респондеров» позволяло своевременно компенсировать скрытую гиповолемию, смягчало реакцию на обусловленное различными факторами анестезии и лапароскопической технологии снижение венозного возврата 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.

Литературные данные, касающиеся объема инфузии при применении различных протоколов, существенно разнятся. В некоторых исследованиях показано, что при применении протокола ЦНТ увеличивается объем инфузионной терапии [30, 72]. Так, к примеру, в протоколе ЦНТ использовалось значимо больше коллоидов: 1425 мл в группе ЦНТ vs 1000 в группе контроля [72]. Однако, в исследованиях [48, 45], которые наиболее близки к нашему по дизайну, объем инфузии был значимо меньше в группе ЦНТ по сравнению с группой контроля («нулевой баланс»):  $1294 \pm 579,6$  в группе ЦНТ vs  $1714 \pm 913$  мл в контрольной группе в [48],  $1375 \pm 667$  мл vs  $2243 \pm 874$  мл в группе контроля в [45]. В работе, проведенной на группе пациентов «открытой» колоректальной хирургии, использование протокола ЦНТ, приводило к использованию меньших объемов инфузии, несмотря на выбранные целевые параметры ТПД или вариабельности плетизмограммы [53]. В нашем исследовании объем инфузии в среднем был значимо меньше в группе ЦНТ, что, возможно, связано с разницей в применяемых протоколах. Кроме того, доза вазопрессорной поддержки была значимо меньше, как, например, и в исследовании [45], где авторам удалось поддерживать гемодинамику значимо меньшими дозами фенилэфрина. Мы предполагаем, что в нашем исследовании это могло быть связано с более ранним достижением эуволеми у пациентов группы ЦНТ.

### 3.3.4 Параметры доставки и потребления кислорода в исследуемых группах

Индекс доставки, потребления кислорода и коэффициент экстракции представлены в таблице 12. Обращает на себя внимание значимая разница в доставке кислорода на этапе индукции и после десуффляции:  $369,8 \pm 86,6$  мл/мин/м<sup>2</sup> vs  $425,1 \pm 110$  мл/мин/м<sup>2</sup> для групп 1 и 2 на момент индукции, соотв. ( $p = 0,003$ ),  $399,7 \pm 83,3$  мл/мин/м<sup>2</sup> vs  $445,8 \pm 95,5$  мл/мин/м<sup>2</sup> для групп 1 и 2 после лапароскопического этапа ( $p = 0,006$ ). Кроме того, потребление кислорода оказывается значимо меньше в конечной точке исследования у пациентов группы

ЦНТ:  $115 \pm 31$  мл/мин/м<sup>2</sup> vs  $100,7 \pm 28,9$  мл/мин/м<sup>2</sup> для контрольной группы и группы ЦНТ, соотв. ( $p = 0,012$ ). Коэффициент экстракции, напротив, значимо больше после десуффляции у пациентов контрольной группы:  $29,8 \pm 6,4$  vs  $22,9 \pm 5,9$  для групп 1 и 2, соотв. ( $p < 0,001$ ).

Таблица 12 – Показатели доставки, потребления кислорода и коэффициента экстракции у пациентов различных групп

	Группа	Значение	P
ScvO <sub>2</sub> (индукция), %	1	$78,1 \pm 8$	0,396
	2	$80 \pm 7,2$	
ScvO <sub>2</sub> (1 ч пневмоперитонеума), %	1	$73,9 \pm 6,7$	0,489
	2	$75,8 \pm 6,1$	
ScvO <sub>2</sub> (после десуффляции), %	1	$70 \pm 6,5$	< 0,001
	2	$78 \pm 5,5$	
DO <sub>2</sub> I (индукция), мл/мин/м <sup>2</sup>	1	$369,8 \pm 86,6$	0,003
	2	$425,1 \pm 110$	
DO <sub>2</sub> I (1 ч от пневмоперитонеума), мл/мин/м <sup>2</sup>	1	$490,6 \pm 190,8$	0,171
	2	$534,8 \pm 148,7$	
DO <sub>2</sub> I (после десуффляции), мл/мин/м <sup>2</sup>	1	$399,7 \pm 83,3$	0,006
	2	$445,8 \pm 95,5$	
КЭ (индукция)	1	$22,2 \pm 7,9$	1,0

Продолжение таблицы 12 - Показатели доставки, потребления кислорода и коэффициента экстракции у пациентов различных групп

	Группа	Значение	P
	2	21,2±7,5	
КЭ (1 ч от пневмоперитонеума)	1	22,6±8,1	1,0
	2	21±7,6	
КЭ (после десуффляции)	1	29,8±6,4	< 0,001
	2	22,9±5,9	
VO <sub>2</sub> I (индукция), мл/мин/м <sup>2</sup>	1	79,3±26,5	0,183
	2	88,3±31,1	
VO <sub>2</sub> I (1 ч от пневмоперитонеума), мл/мин/м <sup>2</sup>	1	105,5±63,4	1,0
	2	109,1±43	
VO <sub>2</sub> I(после десуффляции), мл/мин/м <sup>2</sup>	1	115±31	0,012
	2	100,7 ±28,9	

Некоторые протоколы целенаправленной терапии используют параметры доставки и потребления кислорода как целевые показатели предложенных алгоритмов. В настоящий момент многие авторы используют нормальные целевые значения DO<sub>2</sub>. В работе 2012 года было продемонстрировано, что пациенты с уровнем DO<sub>2</sub>I менее 400 мл/мин/м<sup>2</sup> имели большую частоту развития несостоятельности анастомоза, чем пациенты с индексом доставки кислорода более 400 мл/мин/м<sup>2</sup> [79], однако авторы не приводят данные о потреблении кислорода у таких пациентов. Как известно, критической точкой для снижения потребления кислорода пропорционально его доставке является соотношение



$\text{DO}_2/\text{VO}_2$  2:1 [90]. С учетом этого изолированное значение доставки кислорода может быть недостаточным для проведения целенаправленной терапии.

$\text{ScvO}_2$  рассматривается как одна из возможных «целей» для протокола ЦНТ. Центральная венозная сатурация отражает баланс между доставкой и потреблением кислорода, ее низкие значения ассоциированы с неблагоприятным послеоперационным исходом. Два относительно больших исследования используют данный показатель в контексте целенаправленной терапии. В одном из них, проведенных на группе 241 пациента с колоректальным раком, группа ЦНТ получала болюс коллоидов, исходя из значений  $\text{ScvO}_2$ , а группа контроля – растворы кристаллоидов. Различий в исходах зафиксировано не было [26]. Другой протокол использовал целевое значение  $\text{КЭ} < 27\%$  при разработке алгоритма ЦНТ. Одна из самых больших работ, посвященных разработке и апробации такого способа управления гемодинамикой, показала значимое снижение количества послеоперационных осложнений и длительности госпитализации [87]. Более позднее исследование, использующее коэффициент экстракции кислорода как компонент ЦНТ, не показало существенных различий в сроке госпитализации и длительности нахождения в ОРИТ, однако авторы зафиксировали более низкую концентрацию лактата в группе, где применялся данный алгоритм, что трактовалось как показатель улучшения тканевой перфузии и оксигенации [83]. Опубликован протокол исследования, целью которого является сравнение двух подходов к интраоперационному управлению гемодинамикой, однако, на настоящий момент результаты не представлены [36]. В работе [112] авторы определяли региональную тканевую сатурацию при применении протокола ЦНТ, основанного на оптимизации СИ и вариабельности ударного объема, и показали, что ЦНТ может быть полезна в плане оптимизации доставки кислорода. Данное исследование было выполнено на группе пациентов, оперируемых лапароскопическим способом по поводу колоректального рака, что в значительной степени схоже с популяцией нашего исследования. В нашем исследовании  $\text{КЭ}$  и  $\text{ScvO}_2$  значимо больше после карбоксиперитонеума, что связано с лучшей доставкой и меньшим потреблением кислорода в группе ЦНТ. Вероятно, это

отражает лучшую перфузию тканей и лучшую профилактику тканевой гипоперфузии у этой группы пациентов.

### **3.4 Анализ частоты послеоперационных осложнений в различных исследовательских группах**

Имеются противоречивые литературные данные о влиянии ЦНТ на частоту послеоперационных осложнений и летальности. Так, некоторые авторы показывают, что применение протоколов ЦНТ способно значительно уменьшить частоту осложнений у пациентов высокого риска [27, 21], в то время как данные преимущества не были показаны для пациентов группы низкого и среднего риска [42]. Пациенты с новообразованиями ободочной и прямой кишки, как правило, возрастные пациенты с наличием значимой сопутствующей патологии, повышение внутрибрюшного давления в ходе операции неблагоприятно сказывается у них не только на дыхательную, сердечно-сосудистую системы, но может приводить к развитию ишемии/реперфузии органов брюшной полости и развитию ОПП. Согласно литературным данным, ОПП в послеоперационном периоде наблюдается от 3,8% [106] до 35,9% [92]. К числу значимых факторов риска развития ОПП в послеоперационном периоде относятся: длительность лапароскопического этапа операции более 210 мин. [57], уровень внутрибрюшного давления [110], сахарный диабет, послеоперационный парез кишечника [106]. Одной из причин развития ОПП в послеоперационном периоде может быть ишемического (реперфузионного) повреждения в результате интраабдоминальной гипертензии в ходе лапароскопического этапа операции.

Таким образом, мы исходили из того, что оптимизация интраоперационной интенсивной терапии с использованием протоколов ЦНТ может индивидуализировать лечебную тактику и улучшить исходы оперативного лечения у таких пациентов.

Для подтверждения этой гипотезы были проанализированы уровень лактата и дефицит оснований в периоперационном периоде и частота развития или усугубления признаков острого почечного повреждения, как индикаторов возможного ишемического (реперфузионного) воздействия.

Анализ уровня лактата, показал, что в группе ЦНТ его концентрация через 1 час после начала операции и в конце его была значимо ниже, чем в группе сравнения (рис. 15): интраоперационная концентрация лактата составила 1,6 ммоль/л (1,2; 1,8) в группе 1 и 1,1 ммоль/л (0,8; 1,3) в группе 2,  $p < 0,001$ , после карбоксиперитонеума плазменная концентрация лактата несколько возрастает у пациентов группы контроля: медиана составляет 1,8 ммоль (1,5; 2,2), в то время как в группе ЦНТ она остается ниже, составляя 0,9 ммоль/л (0,7; 1,35 ммоль/л),  $p < 0,001$ .

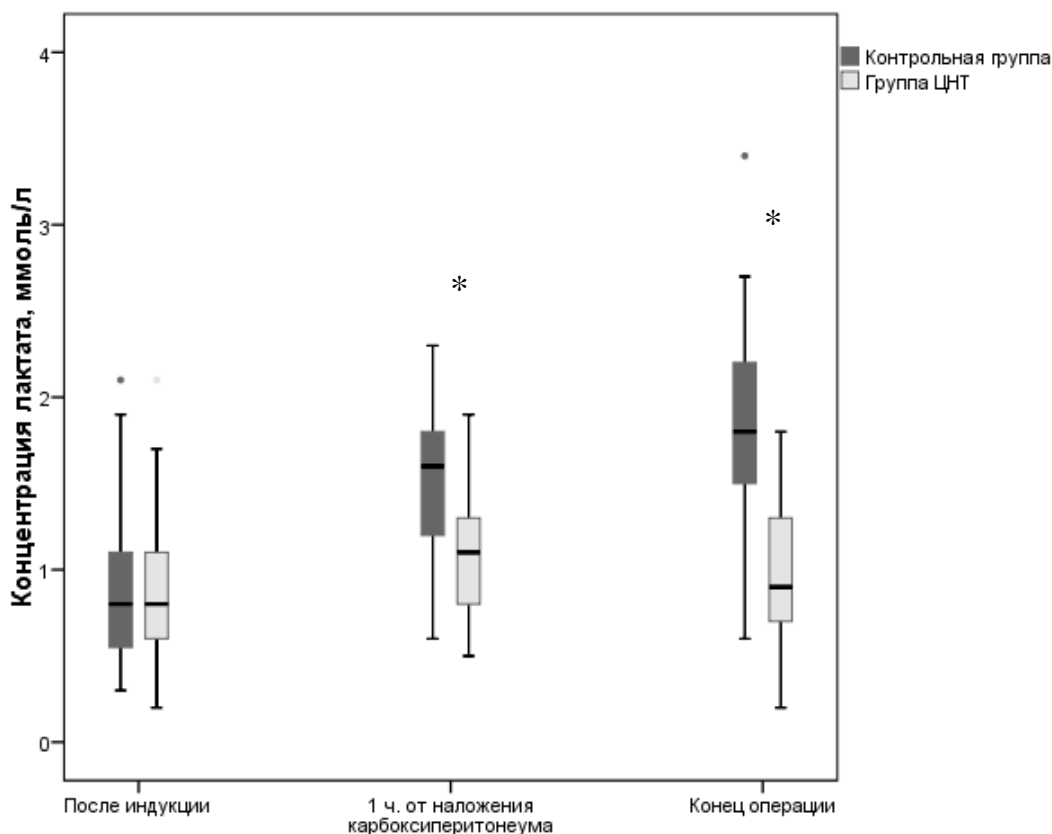


Рисунок 15 – Динамика концентрации лактата в периоперационном периоде

\*- различия значимы, критерий Манн-Уитни

Некоторые авторы используют уровень лактата как целевой параметр протокола управления гемодинамикой. В одной из наиболее цитируемых работ при

повышении уровня лактата авторы использовали болюсное введение гидроксиэтилкрахмала до достижения концентрации лактата менее 1,6 ммоль/л. В результате было отмечено снижение частоты системных осложнений в послеоперационном периоде (10% vs 22%,  $p = 0,023$ ). В некоторых исследованиях лактат, не являясь целевым показателем при реализации ЦНТ, приводится как маркер тканевой гипоперфузии и гипоксии. Так, к примеру, в работе [72] в конце операции был значимо меньший уровень данного показателя в группе ЦНТ, которая основывалась на вариабельности ударного объема и величине СИ. В исследовании, в котором алгоритм опирался на показатели СИ и КЭ, уровень лактата также оказался меньше в исследуемой группе [83].

Динамика дефицита оснований показана в таблице 13. Не отмечено значимой статистической разницы в точках измерения, соответствующих индукции и окончанию лапароскопии, однако, выявлены значимые отличия в точке, соответствующей 1 ч от наложения карбоксиперитонеума ( $-1,6 \pm 2,28$  vs  $-0,4 \pm 2,21$ ,  $p = 0,003$ ).

Таблица 13 – Динамика дефицита оснований у пациентов во время анестезии

	Группа	Индукция	1 ч. пневмо перитоне ума	После пневмо перитонеу ма	p группы	p времени	p группа *время
ВЕ	Группа 1	$0,2 \pm 1,80$	$-1,6 \pm 2,28$	$-1,58 \pm 2,3$	0,227	<0,001	0,004
	Группа 2	$-0,2 \pm 1,86$	$-0,4 \pm 2,21$	$-1,46 \pm 2,7$			

Дефицит оснований также используется исследователями как маркер тканевой гипоперфузии. Kumar et al. приводят данные о меньшем дефиците оснований в группе ЦНТ, основанной на показателях доставки и потребления кислорода. Однако, стоит отметить, что в этом исследовании зафиксированы

остаточно значимые отклонения в значениях ВЕ: в среднем он составил -8,8 в контрольной группе и -6,3 в группе сравнения [83].

Динамика P<sub>v</sub>-aCO<sub>2</sub> продемонстрирована в таблице 14. Разница парциального напряжения CO<sub>2</sub> между венозной и артериальной кровью рассматривается как маркер гипоперфузии тканей. Только одно из доступных нам исследований использовало этот параметр как дополнительную оценку тканевого кровотока [19]. Авторы пришли к выводу, что PCO<sub>2</sub> больше 5 мм рт. ст. может являться индикатором неадекватной перфузии даже при ScvO<sub>2</sub> > 71%. В нашем пилотном исследовании мы показали взаимосвязь данного маркера с лактатом и ВЕ и установили, что в условиях лапароскопической хирургии пороговое значение, при котором наиболее вероятно развитие нарушений микроциркуляции и повышение риска осложнений, составляет 8 мм рт. ст. [4]. В данном исследовании различий между группами, получающих разные схемы гемодинамической поддержки, выявлено не было.

Таблица 14 – Динамика P<sub>v</sub>-aCO<sub>2</sub> у пациентов различных групп в периоперационном периоде

	Группа	Индукция	р	1 ч. пневмоперитонеума	р	После пневмоперитонеума	Р
PCO <sub>2</sub>	Группа 1	5 (3; 6)	0,081	6 (5; 8)	1,0	7 (5; 8)	1,0
	Группа 2	6 (4; 7)		6 (3; 8)		6 (4; 8)	

При анализе результатов исследования функции почек, были получены данные, свидетельствующие о том, что, признаки острого почечного повреждения в раннем послеоперационном периоде у пациентов обеих групп отсутствовали. В контрольной группе исходная средняя концентрация креатинина составила 75 (61; 99) мкмоль/л, а во 2-й - 76 (66; 92) мкмоль/л. После операции (первые сутки)

повышение его в обеих группах было несущественным: 79 (63; 107) мкмоль/л в 1-й и 82 (68; 97) мкмоль/л во 2-й ( $p = 1,0$ ). Не было выявлено зависимости между повышением уровня креатинина и факторами риска развития острого повреждения почек: значимой связи между приростом сывороточного креатинина и уровнем ВБД ( $k = -0,118$ ,  $p = 0,154$ ), уровнем ИаПД (0,090,  $p=0,275$ ), длительностью эпизодов интраоперационной гипотензии ( $-0,121$ ,  $p = 0,143$ ), объемом инфузионной нагрузки (0,071,  $p = 0,391$ ) не отмечено. Таким образом, в нашем исследовании не выявлено случаев развития послеоперационного ОПП. Также не отмечено значимой разницы в приросте концентрации креатинина между группами.

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 ( $\chi^2 2,226$ ,  $p = 0,103$ ), всего зарегистрировано 13 эпизодов в контрольной группе и 5 в группе ЦНТ ( $\chi^2 3,806$ ,  $p = 0,052$ ). Среди них преобладали: нагноение послеоперационной раны (4 случая в контрольной и 2 случая в группе ЦНТ, III степень по Clavien-Dindo), несостоятельность анастомоза ( $n = 1$  в контрольной группе, IV степень по Clavien-Dindo), развитие острых язв желудка и тонкой кишки, осложненные перитонитом (3 случая в контрольной группе и 1 случай в группе ЦНТ, IVa-b степень по Clavien-Dindo), формирование тазового абсцесса ( $n = 3$  в контрольной группе и  $n = 2$  в группе ЦНТ, III-IVb степень Clavien-Dindo). 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 по Clavien-Dindo). Летальные исходы ( $n = 2$ ) отмечены в контрольной группе. При проведении анализа летальных исходов не было получено клинических данных о взаимосвязи проводимой гемодинамической поддержки и исходом. У 2 пациентов в контрольной группе и у 3 пациентов в группе ЦНТ отмечена депрессия сегмента ST по кардиомонитору, развившаяся в течение 48 часов после операции, расцененная как нарушение процессов реполяризации и регрессирующая в течение 1-3 суток. Абсолютное снижение риска развития эпизода осложнений составило 10,48% (CI 0,14%; 20,83%), NNT 9,5.

В нашем исследовании не было показано значимого уменьшения числа осложнений. Вероятно, это может быть связано с относительно небольшим объемом выборки, а также с тем, что около трети пациентов в каждой группе относились к группе риска ASA II. В связи с этим обстоятельством, мы проанализировали частоту развития послеоперационных осложнений у пациентов высокого анестезиологического риска.

### **3.5 Анализ подгрупп высокого анестезиологического риска**

Для проведения анализа были отобраны пациенты, относящиеся к группе оценки физического состояния ASA III (56 и 51 пациент в группах 1 и 2, соотв.). Средний возраст данных подгрупп составил  $76,9 \pm 6,6$  лет в группе 1 и  $75,5 \pm 8,5$  лет в группе 2.

При анализе инфузионно-трансфузионной терапии отмечены схожие с общими группами особенности: больший объем инфузии до наложения карбоксиперитонеума в группе ЦНТ (750 мл (500; 1250 мл) в контрольной группе и 1000 мл (750; 1500 мл) в группе ЦНТ,  $p = 0,043$ ) при большем общем объеме инфузии в контрольной группе (3500 мл (3000; 4000 мл) в группе 1, 2500 мл (2250; 3000 мл) в группе 2,  $p < 0,001$ ). Доза норадреналина значимо меньше у пациентов группы риска ASA III в группе ЦНТ по сравнению с контрольной группой: 9 мкг/кг (6; 15,7 мкг/кг) в группе контроля и 0 мкг/кг (0; 7,22 мкг/кг) в группе сравнения. Концентрация гемоглобина на момент окончания лапароскопии значимо меньше в контрольной группе пациентов и составляет  $101 \pm 11,5$  г/л vs  $107 \pm 10,9$  г/л в группе ЦНТ ( $p = 0,048$ ), однако, стоит отметить, что потребность в гемотрансфузиях у этих пациентов не отличалась.

Количество критических инцидентов оказалось значимо выше в контрольной группе: 2 (1; 3) по сравнению с группой ЦНТ: 1 (0; 1),  $p < 0,001$ .

При сравнении показателей гемодинамики отмечено, что уже с момента индукции пациенты начинают отличаться по величине сердечного индекса: так,

после индукции СИ в контрольной группе составляет  $2,37 \pm 0,49$  л/мин/м<sup>2</sup>, в то время как в группе ЦНТ  $2,81 \pm 0,6$  л/мин/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ); через час от начала лапароскопического этапа СИ составлял в среднем  $2,7 \pm 1,1$  в группе 1 и  $3,43 \pm 0,95$  в группе 2 ( $p = 0,008$ ). По окончании операции также были отмечены значимые различия в величине СИ:  $2,6 \pm 0,54$  vs  $3,3 \pm 0,63$  ( $p < 0,001$ ) для групп 1 и 2, соотв. Динамика индекса ударного объема носила сходный характер: до индукции значимых различий не обнаружено, однако, после индукции ИУО оказывался значимо выше в группе ЦНТ:  $34,9 \pm 7,1$  мл/м<sup>2</sup> в контрольной группе и  $39,5 \pm 6,2$  мл/м<sup>2</sup> в группе ЦНТ ( $p = 0,004$ ). Подобная картина наблюдалась в течение всего оперативного вмешательства: через час от наложения карбоксиперитонеума ИУО составлял  $35,8 \pm 10,2$  vs  $43,7 \pm 8,3$  мл/м<sup>2</sup> в группах 1 и 2 соотв. ( $p < 0,001$ ),  $37 \pm 9,1$  мл/м<sup>2</sup> vs  $42,1 \pm 7$  мл/м<sup>2</sup> в соответствующих группах после окончания лапароскопического этапа операции ( $p = 0,008$ ).

Концентрация лактата имела сходную с обобщенными группами динамику: на момент индукции не зарегистрировано значимых различий между группами ( $0,8$  ммоль/л ( $0,6$ ;  $1,17$  ммоль/л) в контрольной группе,  $0,8$  ммоль/л ( $0,7$ ;  $1,3$  ммоль/л) в группе ЦНТ,  $p = 0,81$ ), однако, в течение операции различия носили статистически значимый характер (через час от начала инфузии  $1,6$  ммоль/л ( $1,2$ ;  $1,8$  ммоль/л) в группе 1 и  $1,1$  ( $0,8$ ;  $1,3$  ммоль/л) в группе ЦНТ,  $p < 0,001$ ; после завершения операции  $1,5$  ммоль/л ( $1,8$ ;  $2,2$  ммоль/л) vs  $0,8$  ммоль/л ( $0,9$ ;  $1,3$  ммоль/л) для групп 1 и 2, соотв.,  $p < 0,001$ ). Дефицит оснований достигал статистически значимых различий в точке, соответствующей 1 час от начала операции:  $-1,69 \pm 2,08$  в контрольной группе,  $-0,2 \pm 2,1$  в группе ЦНТ,  $p = 0,003$ ). Стоит отметить, что эти различия нивелировались к концу операции:  $-1,5 \pm 2,28$  в группе 1 vs  $-1,3 \pm 2,68$  в группе 2,  $p = 1,0$ ).

Доставка кислорода была значимо выше в группе целенаправленной терапии, чем в контрольной в течение всей операции и составляла: через 1 ч после наложения карбоксиперитонеума  $549,3 \pm 156,2$  мл/мин/м<sup>2</sup> и  $457,8 \pm 209,4$  мл/мин/м<sup>2</sup> ( $p = 0,036$ ), а после окончания оперативного вмешательства  $454 \pm 100$  мл/мин/м<sup>2</sup> и  $379,58 \pm 92$  мл/мин/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Динамика потребления кислорода имела



неоднозначный характер, однако, статистически не различалась ни в одной точке измерения. При этом, коэффициент экстракции у пациентов группы ЦНТ в конце операции оказался значимо ниже, чем у пациентов контрольной группы и составлял  $22,8 \pm 5$  в группе 2, в сравнении со средним коэффициентом экстракции  $29,7 \pm 6$  в группе 1 ( $p < 0,001$ ).

При анализе частоты осложнений у таких пациентов была выявлена тенденция к уменьшению количества неблагоприятных исходов в послеоперационном периоде: в группе 1 отмечены осложнения у 8 пациентов, в группе 2 у 3, однако разница оказалась статистически незначимой ( $\chi^2 2,04$ ,  $p = 0,153$ ). Среди пациентов контрольной группы с риском по ASA III отмечено 11 эпизодов осложнений, у группы ЦНТ 3 эпизода осложнений ( $\chi^2 4,294$ ,  $p = 0,039$ ). Детальная характеристика осложнений приведена в таблице 15.

Таблица 15 – Характеристика осложнений у пациентов подгруппы высокого анестезиологического риска

Осложнения (абсолютное/относительное значение)	Контрольная группа, подгруппа ASA III (56 пациентов)	Группа ЦНТ, подгруппа ASA III (51 пациент)	p
Пациентов с осложненным течением	8	3	0,153
Количество эпизодов осложнений	11	3	0,039
Нагноение послеоперационной раны, класс III Clavien-Dindo	2	0	-
Несостоятельность анастомоза	1	0	-
Развитие абсцессов в области оперативного вмешательства	3	1	-
Развитие острых язв ЖКТ	3	2	-

Продолжение таблицы 15 - Характеристика осложнений у пациентов подгруппы высокого анестезиологического риска

Осложнения (абсолютное/относительное значение)	Контрольная группа, подгруппа ASA III (56 пациентов)	Группа ЦНТ, подгруппа ASA III (51 пациент)	p
Гнойно-некротический целлюлофасциит, осложненный септическим шоком	1	0	-
Острый инфаркт миокарда	1	0	-
Депрессия сегмента ST по кардиомонитору	1	1	-

В ранних исследованиях целенаправленная терапия показывала свои преимущества в снижении летальности, частоты развития осложнений и сроков госпитализации. Так, к примеру, мета-анализ, включивший в себя работы с 1988 по 2011 гг., продемонстрировал снижение летальности в группе пациентов среднего и высокого риска, а также пациентов, у которых целенаправленная терапия проводилась под контролем СИ, УО или FTc при использовании ТПД [22]. В мета-анализе 2016 года анализ подгруппы пациентов абдоминальной хирургии показал значимое снижение количества осложнений: OR 0,48, 95 % CI 0,48 - 0,80,  $p=0,005$ ), однако не выявил влияния на длительность госпитализации или летальности [41]. В одном из самых больших мета-анализов, посвященных проблеме ЦНТ, ее преимущества в отношении летальности и частоты осложнений были показаны только для пациентов высокого риска, с использованием протоколов, использующих не только инфузию, но и вазоактивные препараты [27].

Мультицентровое рандомизированное исследование OPTIMISE, опубликованное в 2014 году [28], не показало преимуществ целенаправленной терапии в плане летальности или частоты развития осложнений. Однако,

вторичный анализ данных этого исследования в 2019 году обнаружил преимущества периоперационной ЦНТ [102]. Один из наиболее свежих мета-анализов, посвященных вопросу влияния ЦНТ на восстановление функции кишки и предотвращение паралитической ОКН, не показал значимого влияния на частоту развития осложнений, длительности госпитализации, а также не выявил значимых различий в объеме проводимой инфузионной терапии [44]. Однако, авторы пришли к выводу, что может иметь место влияние ЦНТ на частоту развития инфекций области хирургического вмешательства, как было показано и в рандомизированном исследовании 2017 г., не вошедшим в анализ [46].

Недавний мета-анализ [62], включивший в себя 21 исследование с 2002 по 2018 гг., не показал различий в летальности между контрольными группами и группами ЦНТ – летальность составила около 2,5%. При сравнении групп было показано, что группы ЦНТ имеют меньшую частоту развития сердечно-сосудистых, инфекционных и почечных осложнений. Также отмечена меньшая длительность нахождения в стационаре и ОРИТ. Целью данного исследования был клинико-экономический анализ эффективности целенаправленной терапии, и авторы продемонстрировали существенную экономическую выгоду от применения протоколов ЦНТ.

Стоит отметить, что осложнения являются достаточно сложной композитной конечной точкой, на которые влияют огромное количество различных параметров и факторов. Тем не менее, мы наблюдали снижение концентрации лактата, ВЕ у пациентов, получавших инфузионную терапию и вазопрессорную поддержку согласно экспериментальному протоколу. Это может являться косвенным маркером улучшения перфузии органов брюшной полости.

В нашем исследовании не обнаружено значимого влияния на частоту развития послеоперационных осложнений между контрольной группой и группой ЦНТ. Также не выявлено значимого влияния на частоту осложнений у пациентов группы риска ASA III, однако, количество эпизодов осложнений оказалось значимо меньше при применении протокола ЦНТ у этой категории пациентов. В нашем исследовании первично-конечная точка в виде уменьшения общего количества

осложнений достигнута не была, таким образом, мы не можем заключить, что применение протокола ЦНТ, если рассматривать его с позиции вмешательства, снижающего частоту осложнений, оказывается эффективным. Несмотря на то, что при подгрупповом анализе мы получили статистически значимое снижение частоты эпизодов осложнений, нельзя интерпретировать данный факт как однозначную пользу протокола у пациентов подгруппы ASA III, поскольку дизайн исследования не предусматривал набор достаточного количества пациентов группы высокого риска. Скорее, данный результат стоит интерпретировать как гипотезу для дальнейшего исследования. Тем не менее, этот результат согласуется с многими литературными данными об улучшении исходов у пациентов именно высокого анестезиологического риска при применении протоколов ЦНТ в интраоперационном периоде.

Кроме того, было продемонстрировано отсутствие негативного влияния уменьшения объемов инфузии при проведении общей анестезии и дозы вазопрессоров в группе ЦНТ, что подтверждает безопасность модифицированного алгоритма ЦНТ.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Колоректальный рак является одним из самых распространенных среди злокачественных новообразований в мире. Несмотря на устойчивый тренд к снижению летальности от данного онкологического заболевания, оно остается значимой проблемой для врачей и системы здравоохранения в целом. Средний возраст, в котором диагностируется рак ободочной кишки, составляет 68 лет у мужчин и 72 года у женщин, рак прямой кишки диагностируется в среднем в 63 года. Поскольку это заболевание чаще всего развивается в пожилом возрасте, пациенты, как правило, имеют значимую сопутствующую патологию, затрудняющую их ведение в периоперационном периоде. [23]. Осложнения развиваются примерно у трети больных, оперируемых по поводу новообразований ободочной и прямой кишки, несмотря на внедрение в практику протоколов ускоренного восстановления после хирургического вмешательства. Одним из компонентов программы ускоренного восстановления пациентов является периоперационная целенаправленная инфузионная терапия. Несмотря на то, что целенаправленная терапия продемонстрировала противоречивые результаты в больших рандомизированных исследованиях. Идея оптимизации гемодинамических параметров в ходе операции с помощью целеоритентированного подбора объема инфузии выбора и подбора доз симпатомиметиков, на данный момент является одной из наиболее перспективных с точки зрения индивидуализации лечения больных с тяжелой сопутствующей патологией (высоким анестезиологическим риском). Однако, даже с учетом растущей доли лапароскопических операций при колоректальном раке, в литературе нам не встретилось данных о разработке специфического алгоритма, который бы учитывал этапность оперативного вмешательства, специфическую укладку и влияние карбоксиперитонеума на изменения гемодинамики. Кроме того, для реализации протоколов ЦНТ, как правило, требуется инвазивный или

малоинвазивный мониторинг гемодинамики, который имеет свои ограничения, в том числе и в плане доступности расходных материалов.

Таким образом, нам представлялась актуальной сформулированная цель работы, которая заключалась в усовершенствовании подходов к обеспечению гемодинамической стабильности во время анестезии при лапароскопических вмешательствах у пациентов с колоректальным раком. Для реализации поставленной цели ключевой задачей стала разработка и апробация алгоритма ЦНТ, основанного на данных неинвазивного мониторинга гемодинамики, который был бы реализуем при лапароскопических операциях. Так же в ходе исследования решались и другие задачи: изучение частоты интраоперационных критических инцидентов и послеоперационных осложнений у пациентов с колоректальным раком при лапароскопических операциях, оценка информативности неинвазивного мониторинга сердечного выброса при лапароскопических операциях, анализ гемодинамического профиля пациентов во время лапароскопических операций.

Анализ литературы показал, что послеоперационные осложнения у больных колоректальным раком при операциях на «нижнем этаже» брюшной полости развиваются в 24,3% случаев [11]. Наиболее частыми оказываются инфекционные осложнения и нарушения моторики кишки. Осложнения, связанные с областью операционной раны, такие как инфицирование, гематомы и несостоятельность возникают приблизительно у 13% пациентов. Такой тип осложнений обуславливает 21% случаев реопераций. Несостоятельность анастомоза с интраабдоминальной инфекцией встречаются от 3 до 10% случаев и обуславливают 32% повторных хирургических вмешательств [117, 121]. Частота послеоперационного пареза кишки варьирует от 5,3 до 24% по данным литературы. До 11% пациентов могут иметь кардиореспираторные осложнения, 5% - послеоперационные кровотечения, 8% - осложнения, связанные с мочевыделительной системой, венозные тромбозы приблизительно у 1% пациентов. Пневмонии развиваются у 6,2% пациентов и ведут к затруднению отлучения от ИВЛ у 5,7% пациентов [121]. Частота осложнений увеличивается пропорционально возрасту пациентов. Летальность в группе пациентов с

тяжелыми осложнениями составляет 45% в течение года [117]. Поскольку послеоперационные осложнения у пациентов, оперируемых по поводу колоректального рака, оказывают значимое влияние на исход лечения, нам представлялось важным оценить факторы риска их развития.

Больные с колоректальным раком чаще всего оперируются лапароскопическим способом. Он имеет некоторые преимущества по сравнению с классическим лапаротомным доступом в плане послеоперационной реабилитации и ускоренного восстановления, при этом имея такую же онкологическую эффективность и безопасность. Вместе с тем, нагнетание углекислого газа в брюшную полость и создание повышенного внутрибрюшного давления значительно влияет на многие параметры гемодинамики, и кровоснабжения внутренних органов. При наложении карбоксиперитонеума значительно повышается САД (на 35%), системное сосудистое сопротивление (на 65%), легочное сосудистое сопротивление (на 90%), параллельно с чем снижается СИ (на 20%) [18]. При повышении ВБД от 0 до 20 мм рт. ст., сопротивление почечных сосудов увеличивается в 5,5 раз, а скорость клубочковой фильтрации снижается на 25%, несмотря на инфузию. Наиболее важными патофизиологическими механизмами почечного повреждения выступают непосредственная компрессия в течение пневмоперитонеума, снижение СВ и венозного возврата. Повышение ВБД вызывает прямую механическую компрессию органов брюшной полости, печени, кишки. Было показано, что во время пневмоперитонеума с давлением более 12 мм рт. ст. наблюдается значительное снижение кровотока по верхней брыжеечной артерии (24%) и портальной вене. У здоровых пациентов повышение ВБД с 10 до 15 мм рт. ст. значительно снижает органный кровоток: в желудке на 54%, в двенадцатиперстной кишке на 11%, в тонкой кишке на 32%, в толстой кишке на 4%, печёночный кровоток на 39% и в париетальной брюшине на 60%. Спланхнический кровоток снижается также в зависимости от длительности инфуляции углекислого газа [85, 61, 58].

Спланхническая циркуляция крайне чувствительна к гиповолемии и кровоснабжение кишки снижается непропорционально снижению СВ [136].

Поскольку карбоксиперитонеум имеет значимое влияние, в первую очередь, на гемодинамику, актуальной задачей является минимизация неблагоприятных эффектов лапароскопии на состояние макро- и микрогемодинамики, особенно у пациентов высокого риска, а методы мониторинга и выявление ранних нарушений чрезвычайно важным.

Колоректальные операции практически всегда сопряжены с наложением анастомоза. На его состояние влияет множество различных факторов, в том числе и параметры адекватного кровотока в зоне анастомоза и, соответственно, доставки кислорода. В исследовании [79] было показано, что снижение индекса доставки кислорода ниже 400 мл/мин/м<sup>2</sup> в интраоперационном периоде, значительно повышает риск развития несостоятельности анастомоза, при этом метод проводимой анестезии не имеет значения.

Целенаправленная терапия, в первую очередь, решает задачу оптимизации доставки кислорода к тканям. Несмотря на мониторинг и значительные усилия по предотвращению гипоперфузии, это одно из наиболее часто встречающихся осложнений в анестезиологической практике во всем мире. Как правило, упреждающая терапия или не проводится, или оказывается неэффективной, когда проводится только лишь с помощью увеличения скорости инфузии. Несмотря на очевидность того, что основной гемодинамический эффект анестетиков и седативных препаратов прежде всего реализуется за счет вазоплегии, инфузионная терапия является наиболее популярным способом управления гемодинамикой в течение проведения общей анестезии. Это зачастую приводит к избыточной инфузии и гиперволемии, в тоже время рестриктивный подход к инфузионной терапии может приводить к гипоперфузии внутренних органов. Индивидуализированный подход к выбору объема инфузионной терапии, выбора адреномиметического средства и его дозы с учетом параметром гемодинамики конкретного пациента, реализуемый в рамках ЦНТ, безусловно, представляется наиболее обоснованным.

Однако, несмотря на то что алгоритмы ЦНТ включены во многие авторитетные рекомендации как одна из мер профилактики послеоперационных



осложнений, различные исследования показывают противоречивые результаты. Возможно, это связано с их неоднородностью, т.к. в них используются различные инфузионные среды, объемы и скорость введения, методы мониторинга варьируют от исследования к исследованию, а результаты аудитов показывают различную степень приверженности этим протоколам, как в реальной клинической практике, так и при проведении самих исследований. Кроме того, при экстраполяции данных с открытой хирургии на лапароскопическую не учитывается такой показатель как интраабдоминальное перфузионное давление, которое значительно снижается при наложении карбоксиперитонеума, что делает протоколы, основанные на оптимизации только среднего АД, недостаточно эффективными у пациентов, оперируемых из лапароскопического доступа. Это отчасти объясняет, почему на настоящий момент не сложилось единого мнения относительно пользы от применения протокола целенаправленного управления гемодинамикой в ходе операции и обуславливает продолжение исследований в этом направлении.

Важное значение для реализации протоколов ЦНТ имеют данные, получаемые с помощью гемодинамического мониторинга. Однако, несмотря на высокую информативность онлайн мониторинга сердечного индекса, вариабельности ударного объема и пульсовой волны, которые являются основой многих протоколов ЦНТ, идеального метода, позволяющего получать эти данные на сегодняшний день нет, у каждого из них имеются определенные ограничения, связанные либо с инвазивностью технологии, либо невысокой точностью получаемых параметров, либо с высокой стоимостью оборудования и расходных комплектующих. Поэтому поиск оптимального метода мониторинга у пациентов с различной степенью анестезиологического риска по-прежнему остается актуальным.

Наиболее распространенным, хорошо зарекомендовавшим себя с точки зрения достоверности получаемых данных, возможности их интерпретации и реализации ЦНТ является транспищеводная доплерография. Этот метод наиболее изучен в рамках реализации протоколов ЦНТ, однако, ограничениями его широкого использования является инвазивность метода (хотя и минимальная) и высокая

стоимость расходных комплектующих. Малоизученными остаются пока еще и информативность неинвазивного мониторинга сердечного выброса, основанного на методе анализа PWTТ. Изучение возможности использования этого метода в рамках протокола целенаправленной терапии стало одной из задач исследования.

Для решения поставленных задач мы провели исследование, состоящее из нескольких этапов.

Ретроспективный этап был проведен для изучения факторов риска развития послеоперационных осложнений у пациентов, оперируемых по поводу колоректального рака. Было проанализировано 100 историй болезни пациентов, проходивших хирургическое лечение в клинике ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. Производился анализ послеоперационных осложнений, частоты и количества эпизодов развития критических инцидентов в ходе проведения общей анестезии, 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, тахикардию более 120 в мин., брадикардию менее 60 в мин (если данные изменения возникали в ходе анестезии и не выявлялись на предоперационном этапе), а также их связь с развитием осложнений в послеоперационном периоде.

На проспективном этапе проводилась оценка информативности неинвазивного мониторинга гемодинамики и рандомизированное исследование, посвященное анализу разработанного алгоритма целенаправленной терапии.

Для изучения гемодинамического профиля пациентов и валидации неинвазивного метода гемодинамического мониторинга, основанного на времени задержки транзита пульсовой волны, в качестве метода сравнения была выбрана транспищеводная доплерография. У 16 пациентов, которым выполнялись лапароскопические вмешательства по поводу колоректального рака одновременно оценивались показатели, полученные с помощью анализа времени транзита пульсовой волны и ТПДГ. Точки измерения: до индукции в анестезию (1), после индукции в анестезию до помещения пациента в положение Тренделенбурга и наложения карбоксиперитонеума (2), после помещения пациента в положение

Тренделенбурга (модифицированный «тест с подъемом ног») (3), после «теста с подъемом ног»), 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 было осуществлено 96 попарных измерения САД, ЧСС, СИ и ИУО. Фиксировались изменения СИ между токами измерения и ответ на тесты для оценки чувствительности к инфузионной нагрузке. Оценивалось расхождение между двумя типами мониторинга, а также возможность неинвазивного мониторинга в определении ответа на инфузионную нагрузку.

На следующем этапе был разработан протокол целенаправленной терапии. При разработке алгоритма ЦНТ мы учитывали следующие факторы: этапность операции, положение больного на основных этапах оперативного вмешательства а также влияние внутрибрюшного давления на величину перфузионного давления. На наш взгляд, это могло бы более эффективно оптимизировать подход к инфузионной терапии в интраоперационном периоде по сравнению со многими стандартными протоколами открытой хирургии.

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. Это дало возможность не только планировать, но и корректировать тактику гемодинамической поддержки на разных этапах операции и анестезии.

Алгоритм ЦНТ предполагал использование нескольких тестов для оценки чувствительности к волемической нагрузке:

1. После индукции до наложения пневмоперитонеума производился модифицированный тест с подъемом ног (позиционирование в положение Тренделенбурга). Если прирост СИ составлял более 20% от исходного, то пациент расценивался как «респондер» и это являлось основанием для инфузии сбалансированного кристаллоидного раствора. Отсутствие

прироста СИ расценивалось как отсутствие ответа на волевическую нагрузку, объем инфузии не увеличивали.

2. После наложения карбоксиперитонеума в случае снижения САД более чем на 15% или СИ более чем на 20% от исходного, а также ИаПД ниже 70 мм рт. ст, определялась чувствительность к инфузионной нагрузке с помощью теста с малообъемной инфузией 150-200 мл кристаллоидного раствора. Увеличение объема инфузионной терапии проводилось при приросте СИ более чем на 20%, поскольку в таком случае гиповолемия рассматривалась как наиболее вероятная причина гипотонии. Если прирост СИ составлял менее 20%, чувствительность к инфузионной нагрузке расценивалась как низкая и целевые значения СИ и ИаПД поддерживались с помощью вазопрессорной и/или инотропной поддержки. Инотропная поддержка адреналином назначалась при СИ менее 2,5 л/мин/м<sup>2</sup> или при снижении СИ более чем на 20% от исходного при невозможности его коррекции при назначении инфузионной и/или вазопрессорной поддержки.

Для оценки эффективности предложенного алгоритма оценивалось общее количество критических инцидентов (снижение СИ менее 2,0 л/мин/м<sup>2</sup>, снижение ИаПД менее 65 мм рт. ст. (на этапах операции с наложенным карбоксиперитонеумом) или САД менее 65 мм рт. ст., снижение систолического АД более чем на 20% от исходного), объем инфузии, концентрация лактата, а также количество осложнений в послеоперационном периоде.

Результаты ретроспективного этапа показали, что осложненное течение послеоперационного периода развилось у 16 пациентов (всего 33 эпизода), среди осложнений преобладали: нагноение послеоперационной раны (9/27,3% эпизодов), несостоятельность анастомоза (5/15,16% эпизодов), развитие абсцессов в области оперативного вмешательства (5/15,16% эпизодов), развитие острых язв ЖКТ (3/9% эпизода), парез кишечника с развитием динамической кишечной непроходимости (2/6% эпизода), сепсис (6/18,2% эпизодов), септический шок (3/9% эпизода). Отмечено 4 летальных исхода (4%).

При анализе частоты и характера развития критических инцидентов, снижение САД более чем на 20% от исходного и интраабдоминального перфузионного давления менее 65 мм рт. ст. оказались наиболее распространенными среди критических инцидентов. Развитие более 2 критических инцидентов в течение операции значительно повышали риск развития послеоперационных осложнений у пациентов данной группы ( $\chi^2$  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 систолического АД и уровень интраабдоминального перфузионного давления. Поэтому на следующем этапе исследования, при разработке алгоритма ЦНТ, эти показатели были выбраны в качестве целевых, а при его реализации, в первую очередь, рассчитывали на предотвращение развития критических инцидентов и интраоперационной гипотензии.

Для возможности более широкого внедрения алгоритма ЦНТ в рутинную клиническую практику представлялось актуальным найти неинвазивную методику измерения СВ и других параметров гемодинамики, который бы оказался надежным в условиях лапароскопической хирургии.

При проверке гипотезы об отсутствии значимых отличий разницы в измерениях от нуля выявлена статистически значимая разница в показателях сердечного индекса, получаемых с помощью ТПДГ и методе, основанного на оценке PWTT  $0,17 \pm 0,1$  мл/мин/м<sup>2</sup> (одновыборочный t-тест,  $p < 0,001$ ) и индекса ударного объема:  $1,56 \pm 1,95$  мл/мин/м<sup>2</sup> (одновыборочный t-тест,  $p < 0,001$ ). Однако, несмотря на имеющуюся статистическую разницу, с клинических позиций данное расхождение не представлялось значимым.

Для оценки чувствительности и специфичности неинвазивного мониторинга для определения чувствительности к инфузионной нагрузке был проведен ROC-анализ. Пороговым значением СИ для определения чувствительности к инфузии по данным литературы [1, 46, 47] принято считать увеличение на 15% и более. Пороговое значение для определения «респондеров» по данным неинвазивного мониторинга составила 20,02% (чувствительность 86,7%, специфичность 94,1%). В

связи с этим, для дальнейшей разработки алгоритма мы выбрали пороговое значение прироста сердечного индекса в 20%.

Анализ результатов исследования гемодинамического профиля пациентов, полученных с помощью ТПДГ показал, что увеличение СИ более чем на 15% в ответ на изменение положения на операционном столе, свидетельствовавшее о возможности инфузии дополнительного объема жидкости, было зафиксировано только у 10 пациентов (62,5% пациентов). У одного пациента (6,2%) отмечено снижение СИ, которое составило 0,11 л/мин/м<sup>2</sup> (3,4%). У 5 (31,25%) пациентов повышение СИ составило менее 15%, что характеризовало их, как «нереспондеров». У этой категории больных прогнозировался отрицательный эффект от увеличения инфузионной нагрузки. После проведения теста с волемической нагрузкой во время операции СИ в среднем увеличивался до  $3,35 \pm 0,58$  л/мин/м<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), при этом увеличение более чем на 15% было отмечено лишь у 5 пациентов (31,25% пациентов). У одного пациента зафиксировано снижение СИ на 0,83%, а у 10 пациентов (62,5% пациентов) прирост СИ составил менее 15%. Таким образом, по нашим данным получилось, что только у трети пациентов увеличение инфузионной нагрузки в ответ на снижение параметров гемодинамики, было безопасным. Подробный анализ гемодинамического ответа на различные тесты и наложение карбоксиперитонеума позволил выделить следующие паттерны ответа на инфузионную нагрузку: (1) пациенты, которые оставались «респондерами» по результатам обоих тестов, (2) пациенты, которые оценивались как «респондеры» и в дальнейшем после наложения карбоксиперитонеума оценивались как «нереспондеры», (3) пациенты, которые исходно не отвечали на волемическую нагрузку приростом СИ, но в дальнейшем становились «респондерами», (4) пациенты, у которых волемическая нагрузка не давала значимого прироста СИ в течение всего исследования. Данные изменения сопровождались разнообразным изменением сАД. По результатам второго теста на чувствительность к инфузионной нагрузке 62,5% пациентов были признаны «нереспондерами», а 31,25% - респондерами. Таким образом, с учетом

различных гемодинамических профилей пациентов, мы получили основание для разработки индивидуализированного протокола управления гемодинамикой.

Метод анализа транзита пульсовой волны позволил нам достаточно точно судить о приросте СИ и ИУО при проведении инфузионной терапии в условиях смены положения тела на операционном столе и проведении тестов с малообъемной инфузией. Несмотря на некоторые расхождения в показателях по сравнению с методом транспищеводной доплерографии, клиническая значимость таких отклонений была признана незначимой и такой тип мониторинга успешно использовался нами для реализации разработанного протокола ЦНТ.

Апробация алгоритма ЦНТ проводилась в ходе рандомизированного исследования, проведенного на 160 больных с колоректальным раком. 80 пациентов составили основную группу, у которых в течение операции управление гемодинамикой осуществлялось, исходя из сАД, при помощи инфузионной и/или вазопрессорной поддержки. 80 человек составили группу целенаправленной терапии, в котором управление гемодинамикой зависело от оценки ответа на инфузионную нагрузку в динамике, а также с учетом ИаПД. Итоговое количество пациентов, которое было включено в анализ, составило 75 человек в контрольной группе и 73 в группе целенаправленной терапии.

Анализ результатов, проведенного исследования показал, что сердечный индекс был значимо выше у больных в группе ЦНТ после индукции и проведения модифицированного теста с подъемом ног на чувствительность к волеической нагрузке ( $2,41 \pm 0,49$  л/мин/м<sup>2</sup> 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/м<sup>2</sup> в группе №1 и  $3,34 \pm 0,92$  л/мин/м<sup>2</sup> в группе №2,  $p = 0,044$ ) и по завершению лапароскопического этапа операции ( $2,76 \pm 0,53$  л/мин/м<sup>2</sup> vs  $3,2 \pm 0,61$  л/мин/м<sup>2</sup> для групп 1 и 2, соответственно,  $p = 0,004$ ).

На этапе наложенного карбоксиперитонеума управление гемодинамикой позволяло достигать уровня сАД более 65 мм рт. ст. у подавляющего большинства пациентов группы контроля и у всех пациентов группы ЦНТ, при этом количество пациентов со сниженным СИ в контрольной группе было значимо большим: 38,6%

по сравнению с 13,6% в группе ЦНТ ( $\chi^2$  11,9,  $p < 0,001$ ). Общее число критических инцидентов в основной группе было значимо ниже, чем в контрольной: лишь у 3 из 46 пациентов контрольной группы не было зафиксировано ни одного эпизода, у подавляющей же части отмечено до 2 эпизодов критических инцидентов, в то время как, в исследовательской группе у 22 пациентов не было ни одного эпизода критических инцидентов, а у 42 отмечено до 2 критических инцидентов включительно. Общее кол-во критических инцидентов при сравнении двух групп составило: 2 (1; 3) vs 1 (0; 2)  $p < 0,001$ ). Интраабдоминальное перфузионное давление через час после наложения карбоксиперитонеума оказалось выше в группе ЦНТ:  $65,5 \pm 15,5$  мм рт. ст. в контрольной группе и  $70,7 \pm 9,3$  мм рт. ст. в группе ЦНТ ( $p < 0,001$ ).

При анализе показателей, характеризующих транспорт кислорода, обращало на себя внимание значимая межгрупповая разница у пациентов в доставке кислорода на этапе индукции и после десуфляции. После индукции в анестезию индекс доставки кислорода составил  $369,8 \pm 86,6$  vs  $425,1 \pm 110$  ( $p = 0,003$ ) и  $399,7 \pm 83,3$  vs  $445,8 \pm 95,5$  ( $p = 0,006$ ) после лапароскопического этапа в контрольной и исследовательской группах соответственно.

При анализе потребления кислорода в конечной точке исследования (после десуфляции) этот показатель оказался значимо ниже у пациентов из группы ЦНТ:  $115 \pm 31$  vs  $100,7 \pm 28,9$  ( $p = 0,012$ ). Коэффициент экстракции, напротив, значимо большим у пациентов контрольной группы:  $29,8 \pm 6,4$  vs  $22,9 \pm 5,9$  ( $p < 0,001$ ). Анализ уровня лактата, показал, что в группе ЦНТ его концентрация через 1 час после начала операции и в конце ее была значимо ( $p < 0,001$ ) ниже, чем в группе сравнения.

Таким образом параметры гемодинамики, транспорта кислорода у пациентов, которым был реализован протокол ЦНТ оказались лучше, чем в контрольной группе. При анализе лечебной тактики, направленной на управление гемодинамикой во время проведения общей анестезии, оказалось, что объем инфузии, вводимый интраоперационно в группе ЦНТ был значимо меньшим (3500 мл (3000; 4000) vs 2500 мл (2250; 3000) в группах 1 и 2, соответственно. Однако, стоит отметить, что на этапе до наложения карбоксиперитонеума пациенты



получали больший объем вводимой жидкости: пациенты группы контроля в среднем получили 700 мл (900; 1250), а пациенты группы ЦНТ 1000 мл (750; 1500). Несмотря на небольшие различия в абсолютных цифрах, возможно, это являлось важным компонентом «упреждающей» стратегии по предотвращению развития критических инцидентов, в первую очередь гипотензии, поскольку относительная гиповолемия корректировалась более эффективно. С этим же мы связываем относительно меньшие дозы используемой вазопрессорной поддержки у пациентов, которым был реализован протокол ЦНТ: кумулятивная доза норадреналина за время операции 9,1 мкг/кг (5,4; 16) в группе контроля и 0 мкг/кг (0; 7,63) в группе ЦНТ.

Анализ послеоперационных осложнений в нашем исследовании не выявил случаев развития послеоперационного ОПП, несмотря на прогнозируемые риски. Также не отмечено значимой разницы в приросте концентрации креатинина между группами.

При анализе других послеоперационных осложнений было выявлено, что осложнения III-V степени по Clavien-Dindo наблюдались у 10-ти человек из контрольной группы и у 4-х в группе ЦНТ ( $\chi^2$  2,226,  $p = 0,103$ ), всего было зарегистрировано 13 эпизодов в контрольной группе и 5 в группе ЦНТ ( $\chi^2$  3,806,  $p = 0,052$ ). При подгрупповом анализе пациентов, относящихся к группе риска ASA III оказалось, что в контрольной группе количество эпизодов осложнений значимо выше, чем в группе ЦНТ ( $\chi^2$  4,294,  $p = 0,039$ ), что еще раз демонстрирует необходимость внедрения протоколов ЦНТ, основанных на данных расширенного мониторинга, особенно у пациентов высокого анестезиологического риска.

При применении нашего алгоритма мы смогли добиться значимого улучшения показателей СИ, сАД, ИаПД, доставки кислорода. По данным одного из самых крупных исследований, посвященный взаимосвязи интраоперационной гипотензии и неблагоприятных исходов, было обнаружено, что даже 1 эпизод снижения сАД менее 65 мм рт. ст. ассоциирован с увеличением риска кардиальных осложнений, на каждые 5 мм рт. ст. снижения сАД риск увеличивается на 17% [75]. По нашим данным, более 2 критических инцидентов, в числе которых основную

долю занимает именно развитие интраоперационной гипотензии и снижением сАД, значимо ассоциированы с развитием послеоперационных осложнений. Конечным результатом стабилизации сАД и СИ является теоретическое улучшение доставки кислорода в течение всего интраоперационного периода. В действительности далеко не всегда улучшение доставки сопряжено с улучшением исходов, что было продемонстрировано в РКИ. Исторически концепция целенаправленной терапии развивалась из идеи достижения супрафизиологических значений доставки кислорода, но с течением времени было показано, что такой подход не оправдан. В нашем исследовании мы не стремились к максимизации  $DO_2$ , однако, в группе целенаправленной терапии получены более высокие значения доставки кислорода и более низкий коэффициент экстракции. Нам не встретилось литературных данных о применении интраабдоминального перфузионного давления как целевого значения в алгоритмах целенаправленной терапии. Наши данные свидетельствуют о том, что применение разработанного нами алгоритма позволяет поддерживать более высокое ИаПД, что теоретически может обуславливать лучшую перфузию органов брюшной полости.

Первично-конечная точка в виде снижения числа послеоперационных осложнений не была достигнута, однако при подгрупповом анализе было выявлено, что применение нашего протокола может способствовать снижению числа эпизодов осложнений у пациентов высокого анестезиологического риска.

## 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 ( $\chi^2$  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% ( $\chi^2$  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 мкг/кг (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 волеическую 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 СОКРАЩЕНИЙ**

АД – артериальное давление

ВБД – внутрибрюшное давление

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДЗЛА – давление заклинивания легочной артерии

ИаПД – интраабдоминальное перфузионное давление

ИУО – индекс ударного объема

КЭ – коэффициент экстракции

НПВ – нижняя полая вена

ОПП – острое почечное повреждение

ОПСС – общее периферическое сосудистое сопротивление

ОЦК – объем циркулирующей крови

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

САД – систолическое артериальное давление

сАД – среднее артериальное давление

СВ – сердечный выброс

СИ – сердечный индекс

ТПДГ – транспищеводная доплерография

УО – ударный объем

ЦВД – центральное венозное давление

ЦНТ – целенаправленная терапия

ЧСС – частота сердечных сокращений

ASA – American Society of Anesthesiologists

AUC – area under the curve

BE – base excess, дефицит оснований

DO<sub>2</sub> – доставка кислорода

DO<sub>2</sub>I – индекс доставки кислорода

ERAS – enhanced recovery after surgery

FTc – corrected Flow Time

Ls – лапароскопический/ая/и

NNT – number needs to treat

PCO<sub>2</sub> – парциальное напряжение углекислого газа в артериальной крови

Pmsf – mean systemic filling pressure

PO<sub>2</sub> – парциальное напряжение кислорода в артериальной крови

P<sub>v-a</sub>O<sub>2</sub> – вено-артериальная разница парциального напряжения кислорода

PWTT – pulse wave transit time

ROC – receiver operating characteristic

ScvO<sub>2</sub> – центральная венозная сатурация

SvO<sub>2</sub> – сатурация смешанной венозной крови

VO<sub>2</sub> – потребление кислорода

VO<sub>2</sub>I – индекс потребления кислорода

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. 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.
2. Кузьков, В.В. Инвазивный мониторинг гемодинамики в интенсивной терапии и анестезиологии. 2-е издание / В. В. Кузьков, М.Ю. Киров // Архангельск: Северный государственный медицинский университет, 2015. – 390 с.
3. Основы интенсивной терапии. 2-е издание / Под ред. Маккормик Б. / Ред. русского издания Кузьков В.В., Недашковский Э.В. – Северодвинск, 2016 г. – 466 с.
4. Панафидина, В.А. Веноартериальная разница парциального напряжения углекислого газа ( $\delta p_{CO_2}$ ) 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.
5. Соколов, Д. В. Острое почечное повреждение в периоперационном периоде / Д.В. Соколов, Ю.С. Полушин // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15. – №. 1. – С. 46-54.
6. Стандартизация осложнений и исходов оперативного лечения / В.В. Лихванцев, Ю.В. Скрипкин, Ж.С. Филипповская [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – Т. 12. – №. 4. – С. 53-66.
7. A prospective comparison of a noninvasive cardiac output monitor versus esophageal Doppler monitor for goal-directed fluid therapy in colorectal surgery patients /N. H. Waldron, T. E. Miller, J. K. Thacker [et al.] // Anesthesia & Analgesia. – 2014. – Vol. 118. – №. 5. – P. 966-975.



8. Assessment of splanchnic tissue oxygenation by gastric tonometry in patients undergoing laparoscopic and open cholecystectomy / W. Thaler, L. Frey, G. P. Marzoli [et al.] // *Journal of British Surgery*. – 1996. – Vol. 83. – №. 5. – P. 620-624.
9. Association between acute gastrointestinal injury and biomarkers of intestinal barrier function in critically ill patients / H. Li, Y. Chen, F. Huo [et al.] // *BMC gastroenterology*. – 2017. – Vol. 17. – №. 1. – P. 1-8.
10. Association between intraoperative hypotension and hypertension and 30-day postoperative mortality in noncardiac surgery / T. G. Monk, M. R. Bronsert, W. G. Henderson [et al.] // *Anesthesiology*. – 2015. – Vol. 123. – №. 2. – P. 307-319.
11. Association between use of enhanced recovery after surgery protocol and postoperative complications in colorectal surgery: the postoperative outcomes within enhanced recovery after surgery protocol (POWER) study / J. Ripollés-Melchor, J. M. Ramírez-Rodríguez, R. Casans-Francés [et al.] // *JAMA surgery*. – 2019. – Vol. 154. – №. 8. – P. 725-736.
12. Association of intraoperative hypotension with acute kidney injury after elective noncardiac surgery / L. Y. Sun, D. N. Wijesundera, G. A. Tait [et al.] // *Anesthesiology*. – 2015. – Vol. 123. – №. 3. – P. 515-523.
13. Bennett, V. A. Perioperative fluid management: From physiology to improving clinical outcomes / V.A. Bennett, M. Cecconi // *Indian journal of anaesthesia*. – 2017. – Vol. 61. – №. 8. – P. 614-621.
14. Blood volume is normal after pre-operative overnight fasting / M. Jacob, D. Chappell, P. Conzen [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2008. – Vol. 52. – №. 4. – P. 522-529.
15. Boyd, O. Clinical review: How is risk defined in high-risk surgical patient management? / O. Boyd, N. Jackson // *Critical Care*. – 2005. – Vol. 9. – №. 4. – P. 1-7.
16. Brazilian Consensus on perioperative hemodynamic therapy goal guided in patients undergoing noncardiac surgery: fluid management strategy-produced by the São Paulo State Society of Anesthesiology (Sociedade de Anestesiologia do

- Estado de São Paulo-SAESP) / E. D. Silva, A. C. Perrino, A. Teruya [et al.] // Revista brasileira de anesthesiologia. – 2016. – Vol. 66. – №. 6. – P. 557-571.
17. Cardiac complications associated with goal-directed therapy in high-risk surgical patients: a meta-analysis / N. Arulkumaran, C. Corredor, M. Hamilton [et al.] // British journal of anaesthesia. – 2014. – Vol. 112. – №. 4. – P. 648-659.
  18. Cardiovascular and ventilatory consequences of laparoscopic surgery / T. M. Atkinson, G. D. Giraud, B. M. Togioka [et al.] // Circulation. – 2017. – Vol. 135. – №. 7. – P. 700-710.
  19. Central venous O<sub>2</sub> saturation and venous-to-arterial CO<sub>2</sub> difference as complementary tools for goal-directed therapy during high-risk surgery / E. Futier, E. Robin, M. Jabaudon [et al.] // Critical care. – 2010. – T. 14. – №. 5. – R193. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21034476> (дата обращения 15.10.2021).
  20. Change in cardiac output during Trendelenburg maneuver is a reliable predictor of fluid responsiveness in patients with acute respiratory distress syndrome in the prone position under protective ventilation / H. Yonis, L. Bitker, M. Aublanc [et al.] // Critical Care. – 2017. – Vol. 21. – №. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13054-017-1881-0> (дата обращения 15.10.2021).
  21. Clinical and economic impact of goal-directed fluid therapy during elective gastrointestinal surgery / J. Jin, S. Min, D. Liu [et al.] // Perioperative Medicine. – 2018. – Vol. 7. – №. 1. – URL: [10.1186/s13741-018-0102-y](https://doi.org/10.1186/s13741-018-0102-y) (дата обращения 24.10.2021).
  22. Clinical review: goal-directed therapy-what is the evidence in surgical patients? The effect on different risk groups / M. Cecconi, C. Corredor, N. Arulkumaran [et al.] // Critical care. – 2013. – Vol. 17. – №. 2. – URL: [doi 10.1186/cc11823](https://doi.org/10.1186/cc11823) (дата обращения 13.04.2021).
  23. Colorectal cancer statistics, 2020 / A. Jemal, R. Siegel, J. Xu [et al.] // CA: a cancer journal for clinicians. – 2020. – Vol. 70. – №. 3. – P. 145-164.
  24. Comparison of clinical outcomes between laparoscopic and open surgery for left-sided colon cancer: a nationwide population-based study / Y. M. Huang, Y. W.

- Lee, Y. J. Huang [et al.] // Scientific report. – 2020. – Vol. 10. – №. 1. – URL: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57059-6> (дата обращения 15.10.2021).
25. Comprehensive review: is it better to use the Trendelenburg position or passive leg raising for the initial treatment of hypovolemia? / B. F. Geerts, L. van Den Bergh, T. Stijnen [et al.] // Journal of clinical anesthesia. – 2012. – Vol. 24. – №. 8. – P. 668-674.
  26. Does central venous oxygen saturation-directed fluid therapy affect postoperative morbidity after colorectal surgery? A randomized assessor-blinded controlled trial / I. Jammer, A. Ulvik, C. Erichsen [et al.] // The Journal of the American Society of Anesthesiologists. – 2010. – Vol. 113. – №. 5. – P. 1072-1080.
  27. Does goal-directed haemodynamic and fluid therapy improve peri-operative outcomes?: a systematic review and meta-analysis / M. A. Chong, Y. Wang, N. M. Berbenetz [et al.] // European Journal of Anaesthesiology (EJA). – 2018. – Vol. 35. – №. 7. – P. 469-483.
  28. Effect of a perioperative, cardiac output–guided hemodynamic therapy algorithm on outcomes following major gastrointestinal surgery: a randomized clinical trial and systematic review / R. M. Pearse, D. A. Harrison, N. MacDonald [et al.] // JAMA. – 2014. – Vol. 311. – №. 21. – P. 2181-2190.
  29. Effect of acute, slightly increased intra-abdominal pressure on intestinal permeability and oxidative stress in a rat model / Y. Leng, K. Zhang, J. Fan // PloS one. – 2014. – Vol. 9. – №. 10 – ГКДЮЖ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4190173> (дата обращения 15.08.2021)
  30. Effect of Different Levels of Positive End-Expiratory Pressure (PEEP) on Respiratory Status during Gynecologic Laparoscopy / S. Atashkhoei, N. Yavari, M. Zarrintan [et al.] // Anesthesiology and Pain Medicine. – 2020. – Vol. 10. – №. 2. – e100075. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7322673> (дата обращения 24.10.2021).
  31. Effect of goal-directed haemodynamic therapy on postoperative complications in low–moderate risk surgical patients: a multicentre randomised controlled trial

- (FEDORA trial) / J. M. Calvo-Vecino, J. Ripolles-Melchor, M. G. Mythen [et al.] // British journal of anaesthesia. – 2018. – Vol. 120. – №. 4. – P. 734-744
32. Effect of individualized vs standard blood pressure management strategies on postoperative organ dysfunction among high-risk patients undergoing major surgery: a randomized clinical trial / E. Futier, J. Y. Lefrant, P. G. Guinot [et al.] // JAMA. – 2017. – Vol. 318. – №. 14. – P. 1346-1357.
  33. Effect of intra-abdominal pressure level on gastric intramucosal pH during pneumoperitoneum / V. Celik, Z. Salihoglu, S. Demiroglu [et al.] // Surgical Laparoscopy Endoscopy & Percutaneous Techniques. – 2004. – Vol. 14. – №. 5. – P. 247-249.
  34. Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial / B. Brandstrup, H. Tønnesen, R. Beier-Holgersen [et al.] // Annals of surgery. – 2003. – Vol. 238. – №. 5. – P. 641-648.
  35. Efficacy and safety of laparoscopic surgery in elderly patients with colorectal cancer / Y. Inoue, A. Kawamoto, Y. Okugawa [et al.] // Molecular and clinical oncology. – 2015. – Vol. 3. – №. 4. – P. 897-901.
  36. Estimated oxygen extraction versus dynamic parameters of fluid-responsiveness for perioperative hemodynamic optimization of patients undergoing non-cardiac surgery: a non-inferiority randomized controlled trial / A. Carsetti, M. Amici, T. Bernacconi [et al.] // BMC anesthesiology. – 2020. – T. 20. – №. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12871-020-01011-z> (дата обращения 15.10.2021).
  37. Evaluation of effects of intraperitoneal CO2 pressure in laparoscopic operations on kidney, pancreas, liver and spleen in dogs / M. Hejazi, M. sepehr Pedram, H. Ashegh [et al.] // Iranian Red Crescent Medical Journal. – 2013. – Vol. 15. – №. 9. – P. 809-812.
  38. Evaluation of pulse wave transit time analysis for non-invasive cardiac output quantification in pregnant patients / E. Schneck, P. Drubel, R. Schürg [et al.] // Scientific reports. – 2020. – Vol. 10. – №. 1. – P. 1-8.

39. Experience of using a non-invasive pulse-wave transit time-based cardiac output monitoring in patients undergoing robot-assisted surgery with pneumoperitoneum in a head-down position / M. Kurota, T. Takahashi, R. Akimoto [et al.] // Bulletin of the Yamagata University. Medical science: Yamagata medical journal. – 2020. – Vol. 38. – №. 1. – P. 38-42.
40. Fluid management for laparoscopic colectomy: a prospective, randomized assessment of goal-directed administration of balanced salt solution or hetastarch coupled with an enhanced recovery program / A. J. Senagore, T. Emery, M. Luchtefeld [et al.] // Diseases of the Colon and Rectum. – 2009. – Vol. 52. – №. 12. – P. 1935-1940.
41. Goal directed fluid therapy decreases postoperative morbidity but not mortality in major non-cardiac surgery: a meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials / A. Som, S. Maitra, S. Bhattacharjee [et al.] // Journal of anesthesia. – 2017. – Vol. 31. – №. 1. – P. 66-81.
42. Goal directed hemodynamic therapy based in esophageal Doppler flow parameters: a systematic review, meta-analysis and trial sequential analysis / J. Ripollés-Melchor, R. Casans-Francés, A. Espinosa [et al.] // Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition). – 2016. – Vol. 63. – №. 7. – P. 384-405.
43. Goal-directed fluid management based on the pulse oximeter-derived pleth variability index reduces lactate levels and improves fluid management / P. Forget, F. Lois, M. De Kock [et al.] // Anesthesia & Analgesia. – 2010. – TVol. 111. – №. 4. – P. 910-914.
44. Goal-directed fluid therapy does not reduce postoperative ileus in gastrointestinal surgery: A meta-analysis of randomized controlled trials / X. Zhang, W. Zheng, C. Chen [et al.] // Medicine. – 2018. – T. 97. – №. 45. – URL:10.1097/MD.00000000000013097 (дата обращения 15.10.2021).
45. Goal-directed fluid therapy does not reduce primary postoperative ileus after elective laparoscopic colorectal surgery: a randomized controlled trial / J. C.

- Gómez-Izquierdo, A. Trainito, D. Mirzakandov [et al.] // *Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 127. – №. 1. – P. 36-49.
46. Goal-directed fluid therapy for reducing risk of surgical site infections following abdominal surgery—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / J. Yuan, Y. Sun, C. Pan [et al.] // *International Journal of Surgery*. – 2017. – Vol. 39. – P. 74-87.
  47. Goal-directed fluid therapy in the perioperative setting / J. B. Kendrick, A. D. Kaye, Y. Tong [et al.] // *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. – 2019. – T. 35. – №. Suppl 1. – S29. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31142956> (дата обращения 24.10.2021).
  48. Goal-directed fluid therapy on laparoscopic colorectal surgery within enhanced recovery after surgery program / M. Resalt-Pereira, J. L. Munoz, E. Miranda [et al.] // *Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition)*. – 2019. – Vol. 66. – №. 5. – P. 259-266.
  49. Goal-directed fluid therapy on laparoscopic sleeve gastrectomy in morbidly obese patients / J. L. Muñoz, T. Gabaldón, E. Miranda [et al.] // *Obesity surgery*. – 2016. – Vol. 26. – №. 11. – P. 2648-2653
  50. Goal-directed intraoperative fluid administration reduces length of hospital stay after major surgery / T. G. Gan, A. Soppitt, M. Maroof [et al.] // *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. – 2002. – Vol. 97. – №. 4. – P. 820-826.
  51. Goal-directed intraoperative therapy based on autocalibrated arterial pressure waveform analysis reduces hospital stay in high-risk surgical patients: a randomized, controlled trial / J. Mayer, J. Boldt, A. M. Mengistu [et al.] // *Critical Care*. – 2010. – Vol. 14. – №. 1. – R18. – <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20156348> (дата обращения 15.10.2021).
  52. Goal-directed intraoperative therapy reduces morbidity and length of hospital stay in high-risk surgical patients / A. Donati, S. Loggi, J. C. Preiser [et al.] // *Chest*. – 2007. – Vol. 132. – №. 6. – P. 1817-1824.
  53. Goal-Directed vs Traditional Approach to Intraoperative Fluid Therapy during Open Major Bowel Surgery: Is There a Difference? / P. P. Sujatha, A. Nileshwar,

- H. M. Krishna [et al.] // Anesthesiology research and practice. – 2019. – URL: <https://www.hindawi.com/journals/arp/2019/3408940> (дата обращения 24.10.2021).
54. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations: 2018 / U. O. Gustafsson, M. J. Scott, M. Hubner [et al.] // World journal of surgery. – 2019. – Vol. 43. – №. 3. – P. 659-695.
  55. Gurgel, S. T. Maintaining tissue perfusion in high-risk surgical patients: a systematic review of randomized clinical trials / S. T. Gurgel, P. do Nascimento jr // Anesthesia & Analgesia. – 2011. – Vol. 112. – №. 6. – P. 1384-1391.
  56. Gutierrez, M. C. Goal-directed therapy in intraoperative fluid and hemodynamic management / M. C. Gutierrez, P. G. Moore, H. Liu [et al.] // Journal of biomedical research. – 2013. – Vol. 27. – №. 5. – P. 357-365.
  57. Hemodynamic and arterial blood gas changes during carbon dioxide and helium pneumoperitoneum in pigs / K. Shuto, S. Kitano, T. Yoshida [et al.] // Surgical endoscopy. – 1995. – Vol. 9. – №. 11. – P. 1173-1178.
  58. Hemodynamic changes during laparoscopic cholecystectomy / J. L. Joris, D. P. Noirot, M. J. Legrand [et al.] // Anesthesia and analgesia. – 1993. – Vol. 76. – №. 5. – P. 1067-1071.
  59. Hemodynamic monitoring: To calibrate or not to calibrate? Part 1—Calibrated techniques / Y. Peeters, J. Bernards, M. Mekeirele [et al.] // Anaesthesiology intensive therapy. – 2015. – Vol. 47. – №. 5. – P. 487-500.
  60. Hemodynamic monitoring: To calibrate or not to calibrate? Part 2—Non-calibrated techniques / J. Bernards, M. Mekeirele, B. Hoffmann [et al.] // Anaesthesiology intensive therapy. – 2015. – Vol. 47. – №. 5. – P. 501-516.
  61. Hirvonen, E. A. Hormonal responses and cardiac filling pressures in head-up or head-down position and pneumoperitoneum in patients undergoing operative laparoscopy / E. A. Hirvonen, L. S. Nuutinen, O. Vuolteenaho // British journal of anaesthesia. – 1997. – Vol. 78. – №. 2. – P. 128-133.

62. Impact of perioperative hemodynamic optimization therapies in surgical patients: economic study and meta-analysis / J. M. Silva-Jr, P. F. L. Menezes, S.M. Lobo [et al.] // BMC anesthesiology. – 2020. – Vol. 20. – URL: <https://bmcanesthesiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12871-020-00987-y> doi 10.1186/s12871-020-00987-y (дата обращения 24.10.2021).
63. Improving perioperative outcomes through minimally invasive and non-invasive hemodynamic monitoring techniques / T. Yamada, S. Vacas, Y. Gricourt [et al.] // Frontiers in Medicine. – 2018. – Vol. 5. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5966660> (дата обращения 15.10.2021).
64. Incidence of intra-abdominal hypertension and abdominal compartment syndrome: a systematic review / Z. Khot, P. B. Murphy, N. Sela [et al.] // Journal of intensive care medicine. – 2021. – Vol. 36. – №. 2. – P. 197-202.
65. Incidence of intraoperative hypotension as a function of the chosen definition: literature definitions applied to a retrospective cohort using automated data collection / J. B. Bijker, W. A. Van Klei, T. H. Kappen [et al.] // The Journal of the American Society of Anesthesiologists. – 2007. – Vol. 107. – №. 2. – P. 213-220.
66. Individualized fluid management using the Pleth variability index: a randomized clinical trial / M. O. Fischer, S. Lemoine, B. Tavernier [et al.] // Anesthesiology. – 2020. – Vol. 133. – №. 1. – P. 31-40.
67. Influence of two different levels of intra-abdominal hypertension on bacterial translocation in a porcine model / T. Kaussen, P. K. Srinivasan, M. Afify [et al.] // Annals of intensive care. – 2012. – Vol. 2. – №. 1. – URL.: <https://doi.org/10.1186/2110-5820-2-S1-S17> (дата обращения 15.08.2021)
68. International Surgical Study Group. Outcomes Global patient outcomes after elective surgery: prospective cohort study in 27 low-, middle-and high-income countries / T. Ahmad, R. A. Bouwman, I. Grigoras [et al.] // BJA: British Journal of Anaesthesia. – 2016. – Vol. 117. – №. 5. – P. 601-609.



69. Intra-abdominal hypertension in obese patients undergoing coronary surgery: A prospective observational study / R. Nazer, A. Albarrati, A. Ullah [et al.] // *Surgery*. – 2019. – Vol. 166. – №. 6. – P. 1128-1134.
70. Intra-abdominal pressure and abdominal perfusion pressure in cirrhotic patients with septic shock / H.M. Al-Dorzi, H.M. Tamim, A.H. Rishu [et al. ] // *Annals of intensive care*. – 2012. – Vol. 2. – №. 1. – S4. – URL: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/2110-5820-2-S1-S4> (дата обращения 24.10.2021).
71. Intra-abdominal pressure and abdominal perfusion pressure: which is a better marker of severity in patients with severe acute pancreatitis / L. Ke, H. B. Ni, Z. H. Tong [et al.] // *Journal of Gastrointestinal Surgery*. – 2011. – Vol. 15. – №. 8. – P. 1426-1432.
72. Intraoperative fluid optimization using stroke volume variation in high risk surgical patients: results of prospective randomized study / J. Benes, I. Chytra, P. Altmann [et al.] // *Critical Care*. – 2010. – Vol. 14. – №. 3. – R118. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2911766> (дата обращения 24.10.2021).
73. Intraoperative hypotension and perioperative ischemic stroke after general surgery: a nested case-control study / J. B. Bijker, S. Persoon, L. M. Peelen [et al.] // *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*. – 2012. – Vol. 116. – №. 3. – P. 658-664.
74. Intraoperative hypotension and the risk of postoperative adverse outcomes: a systematic review / E. M. Wesselink, T. H. Kappen, H. M. Torn [et al.] // *British journal of anaesthesia*. – 2018. – Vol. 121. – №. 4. – P. 706-721.
75. Intraoperative hypotension is associated with adverse clinical outcomes after noncardiac surgery / A. Gregory, W. H. Stapelfeldt, A. K. Khanna [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. – 2021. – Vol. 132. – №. 6. – P. 1654-1665.
76. Intraoperative hypotension is associated with myocardial damage in noncardiac surgery: an observational study / L. Hallqvist, J. Mårtensson, F. Granath [et al.] //

- European Journal of Anaesthesiology (EJA). – 2016. – Vol. 33. – №. 6. – P. 450-456.
77. Intraoperative mean arterial pressure variability and 30-day mortality in patients having noncardiac surgery / E. J. Mascha, D. Yang, S. Weiss [et al.] // *Anesthesiology*. – 2015. – Vol. 123. – №. 1. – P. 79-91.
  78. Intraoperative oesophageal Doppler guided fluid management shortens postoperative hospital stay after major bowel surgery / H. G. Wakeling, M. R. McFall, C. S. Jenkins [et al.] // *British journal of anaesthesia*. – 2005. – Vol. 95. – №. 5. – P. 634-642.
  79. Intra-operative oxygen delivery in infusion volume-optimized patients undergoing laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery programme: the effect of different analgesic modalities / B. F. Levy, W. J. Fawcett, M. J. P. Scott [et al.] // *Colorectal Disease*. – 2012. – Vol. 14. – №. 7. – P. 887-892.
  80. Intravenous fluid therapy in the perioperative and critical care setting: Executive summary of the International Fluid Academy (IFA) / M. L. Malbrain, T. Langer, D. Annane [et al.] // *Annals of Intensive Care*. – 2020. – Vol. 10. – №. 1. – P. 1-19.
  81. Kirchhoff, P. Complications in colorectal surgery: risk factors and preventive strategies / P. Kirchhoff, P. A. Clavien, D. Hahnloser // *Patient safety in surgery*. – 2010. – Vol. 4. – №. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/1754-9493-4-5> (дата обращения 15.10.2021).
  82. Koivusalo, A. M. Effects of carbon dioxide pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy / A. M. Koivusalo, L. Lindgren // *Acta anaesthesiologica scandinavica*. – 2000. – Vol. 44. – №. 7. – P. 834-841.
  83. Kumar, L. Outcomes of implementation of enhanced goal directed therapy in high-risk patients undergoing abdominal surgery / L. Kumar, Y. S. Kanneganti, S. Rajan // *Indian journal of anaesthesia*. – 2015. – Vol. 59. – №. 4. – P. 228-233.
  84. Laparoendoscopic single-site surgery is feasible in complex colorectal resections and could enable day case colectomy / K. J. Gash, A. C. Goede, W. Chambers [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2011. – Vol. 25. – №. 3. – P. 835-840.

85. Laparoscopic cholecystectomy: haemodynamic and neuroendocrine responses after pneumoperitoneum and changes in position / E. O'leary, K. Hubbard, W. Tormey [et al.] // *British journal of anaesthesia*. – 1996. – Vol. 76. – №. 5. – P. 640-644.
86. Laparoscopic versus open obesity surgery: a meta-analysis of pulmonary complications / S. A. Antoniou, G. A. Antoniou, O. O. Koch [et al.] // *Digestive surgery*. – 2015. – Vol. 32. – №. 2. – P. 98-107.
87. Laparoscopy-induced severe renal failure after appendectomy / I. Aguirre–Allende, L. Gallego–Otaegui, J.L. Elosegui–Aguirrezabala [et al.] // *Journal of surgical case reports*. – 2019. – Vol. 2019. – №. 3. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6428156> (дата обращения 24.10.2021).
88. Left ventricular loading modifications induced by pneumoperitoneum: a time course echocardiographic study / P. E. Branche, S. L. Duperret, P. E. Sagnard [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. – 1998. – Vol. 86. – №. 3. – P. 482-487.
89. Liberal or restricted fluid administration: are we ready for a proposal of a restricted intraoperative approach? / G. Della Rocca, L. Vetrugno, G. Tripi [et al.] // *BMC anesthesiology*. – 2014. – Vol. 14. – №. 1. – P. 1-8.
90. Lim, H. S. Cardiogenic shock: failure of oxygen delivery and oxygen utilization / H. S. Lim // *Clinical cardiology*. – 2016. – Vol. 39. – №. 8. – P. 477-483.
91. Long-term follow-up of the Medical Research Council CLASICC trial of conventional versus laparoscopically assisted resection in colorectal cancer / B. L. Green, H. C. Marshall, F. Collinson [et al.] // *Journal of British Surgery*. – 2013. – Vol. 100. – №. 1. – P. 75-82.
92. Maintenance of cardiac index within normal range is associated with mortality reduction in patients undergoing major urological surgery / P. S. Szturz, J. M. Maca, J. T. Tichy [et al.] // *Critical Care*. – 2010. – Vol. 14. – №. 1. – P. 123-132.
93. Meng, L. Perioperative goal-directed haemodynamic therapy based on flow parameters: a concept in evolution / L. Meng, P. M. Heerdt // *BJA: British Journal*

- of Anaesthesia. – 2016. – Vol. 117. – Suppl. 3. – iii3-iii17. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27940452> (дата обращения 15.10.2021).
94. Miller, T. E. Perioperative fluid therapy for major surgery / T. E. Miller, P. S. Myles // *Anesthesiology*. – 2019. – Vol. 130. – №. 5. – P. 825-832.
  95. Moderate intra-abdominal hypertension is associated with an increased lactate-pyruvate ratio in the rectus abdominis muscle tissue: a pilot study during laparoscopic surgery / L. Maddison, J. Karjagin, J. Tenhunen [et al.] // *Annals of intensive care*. – 2012. – Vol. 2. – №. 1. – S14. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3390303> (дата обращения 15.10.2021).
  96. Mortality after surgery in Europe: a 7 day cohort study / R. M. Pearse, R. P. Moreno, P. Bauer [et al.] // *The Lancet*. – 2012. – Vol. 380. – №. 9847. – P. 1059-1065.
  97. Multicenter study verifying a method of noninvasive continuous cardiac output measurement using pulse wave transit time: a comparison with intermittent bolus thermodilution cardiac output / T. Yamada, M. Tsutsui, Y. Sugo [et al.] // *Anesthesia & Analgesia*. – 2012. – T. 115. – №. 1. – C. 82-87.
  98. Odeberg, S. Pneumoperitoneum for laparoscopic cholecystectomy is not associated with compromised splanchnic circulation / S. Odeberg, O. Ljungqvist, A. Sollevi // *European Journal of Surgery*. – 1998. – Vol. 164. – №. 11. – P. 843-848.
  99. Perioperative beta blockade in noncardiac surgery: a systematic review for the 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines / D. N. Wijeyesundera, D. Duncan, C. Nkonde-Price [et al.] // *Circulation*. – 2014. – Vol. 130. – №. 24. – P. 2246-2264.
  100. Perioperative fluid therapy: a statement from the international Fluid Optimization Group / L. H. C. Navarro, J. A. Bloomstone, J. O. C. Auler [et al.] //

- Perioperative medicine. – 2015. – Vol. 4. – №. 1. – URL: doi: 10.1186/s13741-015-0014-z. (дата обращения 18.10.2020).
101. Perioperative goal-directed hemodynamic therapy based on radial arterial pulse pressure variation and continuous cardiac index trending reduces postoperative complications after major abdominal surgery: a multi-center, prospective, randomized study / C. Salzwedel, J. Puig, A. Carstens [et al.] // *Critical care*. – 2013. – Vol. 17. – №. 5. – R191. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24010849> (дата обращения 24.10.2021).
  102. Perioperative haemodynamic therapy for major gastrointestinal surgery: the effect of a Bayesian approach to interpreting the findings of a randomised controlled trial / E. G. Ryan, E. M. Harrison, R. M. Pearse [et al.] // *BMJ open*. – 2019. – Vol. 9. – №. 3. – e024256. – URL: <https://bmjopen.bmj.com/content/9/3/e024256> (дата обращения 24.10.2021).
  103. Perioperative quality initiative consensus statement on intraoperative blood pressure, risk and outcomes for elective surgery / D. I. Sessler, J. A. Bloomstone, S. Aronson [et al.] // *British journal of anaesthesia*. – 2019. – Vol. 122. – №. 5. – P. 563-574.
  104. Positive end-expiratory pressure improves arterial oxygenation during prolonged pneumoperitoneum / D. Meininger, C. Byhahn, S. Mierdl [et al.] // *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*. – 2005. – Vol. 49. – №. 6. – P. 778-783.
  105. Postoperative ileus: it costs more than you expect / T. Asgeirsson, K. I. El-Badawi, K. I., A. Mahmood [et al.] // *Journal of the American College of Surgeons*. – 2010. – Vol. 210. – №. 2. – P. 228-231.
  106. Predictive factors of acute kidney injury in patients undergoing rectal surgery / S. Y. Lim, J. Y. Lee, J. H. Yang [et al.] // *Kidney research and clinical practice*. – 2016. – Vol. 35. – №. 3. – P. 160-164.
  107. Pulse wave transit time measurements of cardiac output in septic shock patients: a comparison of the estimated continuous cardiac output system with transthoracic echocardiography / M. Feissel, L. S. Aho, S. Georgiev [et al.] // *PloS*

- one. – 2015. – Vol. 10. – №. 6. – e0130489. – URL: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130489>. (дата обращения 04.05.2021).
108. Randomised controlled trial investigating the influence of intravenous fluid titration using oesophageal Doppler monitoring during bowel surgery / D. H. Conway, R. Mayall, M. S. Abdul-Latif [et al.] // *Anaesthesia*. – 2002. – Vol. 57. – №. 9. – P. 845-849.
  109. Randomized clinical trial assessing the effect of Doppler-optimized fluid management on outcome after elective colorectal resection / S. E. Noblett, C. P. Snowden, B. K. Shenton [et al.] // *British Journal of Surgery*. – 2006. – Vol. 93. – №. 9. – P. 1069-1076.
  110. Randomized clinical trial of goal-directed fluid therapy within an enhanced recovery protocol for elective colectomy / S. Srinivasa, M. H. G. Taylor, P. P. Singh [et al.] // *British journal of surgery*. – 2013. – Vol. 100. – №. 1. – P. 66-74.
  111. Randomized controlled trial of intraoperative goal-directed fluid therapy in aerobically fit and unfit patients having major colorectal surgery / C. Challand, R. Struthers, J. R. Sneyd [et al.] // *British journal of anaesthesia*. – 2012. – Vol. 108. – №. 1. – P. 53-62.
  112. Randomized controlled trial of regional tissue oxygenation following goal-directed fluid therapy during laparoscopic colorectal surgery / F. Liu, J. Lv., W. Zhang [et al.] // *International journal of clinical and experimental pathology*. – 2019. – Vol. 12. – №. 12. – P. 4390-4399.
  113. Relationship between intraoperative hypotension, defined by either reduction from baseline or absolute thresholds, and acute kidney and myocardial injury after noncardiac surgery: a retrospective cohort analysis / V. Salmasi., K. Maheshwari, D. Yang [et al.] // *Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 126. – №. 1. – P. 47-65.
  114. Relationship between intraoperative mean arterial pressure and clinical outcomes after noncardiac surgery: toward an empirical definition of hypotension / M. Walsh, P. J. Devereaux, A. X. Garg [et al.] // *Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 119. – №. 3. – P. 507-515.

115. Restricted peri-operative fluid administration adjusted by serum lactate level improved outcome after major elective surgery for gastrointestinal malignancy / Y. WenKui, L. Ning, G. JianFeng [et al.] // *Surgery*. – 2010. – Vol. 147. – №. 4. – P. 542-552.
116. Restrictive versus liberal fluid therapy for major abdominal surgery / P. S. Myles, R. Bellomo, T. Corcoran [et al.] // *New England Journal of Medicine*. – 2018. – Vol. 378. – №. 24. – P. 2263-2274.
117. Risk factors of short-term survival in the aged in elective colon cancer surgery: a population-based study / S. Niemeläinen, H. Huhtala, A. Ehrlich [et al.] // *International journal of colorectal disease*. – 2020. – Vol. 35. – №. 2. – P. 307-315.
118. Rollins, K. E. Meta-analysis of goal-directed fluid therapy using transoesophageal Doppler monitoring in patients undergoing elective colorectal surgery / K. E. Rollins, N. C. Mathias, D. N. Lobo // *BJS open*. – 2019. – Vol. 3. – №. 5. – P. 606-616.
119. Scheeren, T. W. L. New developments in hemodynamic monitoring / T. W. L. Scheeren, M. A. E. Ramsay // *Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia*. – 2019. – Vol. 33. – S67-S72. – URL: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31279355/> (дата обращения 17.09.2021).
120. Short-term outcomes of laparoscopic colorectal cancer surgery in elderly patients.-Is it really safe in elderly patients with severe comorbidities? / K. Inoue, T. Ueno, N. Akishige [et al.] // *International Journal of Surgery Open*. – 2019. – Vol. 17. – P. 27-32.
121. Tevis, S. E. Hot Topics in Colorectal Surgery: Postoperative Complications: Looking Forward to a Safer Future / S. E. Tevis, G. D. Kennedy // *Clinics in colon and rectal surgery*. – 2016. – Vol. 29. – №. 3. – P. 246-252.
122. The ability of a new continuous cardiac output monitor to measure trends in cardiac output following implementation of a patient information calibration and an automated exclusion algorithm / H. Ishihara, Y. Sugo, M. Tsutsui [et al.] //

- Journal of clinical monitoring and computing. – 2012. – Vol. 26. – №. 6. – P. 465-471.
123. The American Society of Anesthesiologists score influences on postoperative complications and total hospital charges after laparoscopic colorectal cancer surgery / J. H. Park, D. H. Kim, B. R. Kim [et al.] // *Medicine*. – 2018. – Vol. 97. – №. 18. – e3653. – URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6393129/> (дата обращения 13.04.2021).
  124. The association of hypotension during non-cardiac surgery, before and after skin incision, with postoperative acute kidney injury: a retrospective cohort analysis / K. Maheshwari, A. Turan, G. Mao [et al.] // *Anaesthesia*. – 2018. – Vol. 73. – №. 10. – P. 1223-1228.
  125. The burden of disease in Russia from 1980 to 2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016 / V. I. Starodubov, L. B. Marczak, E. Varavikova [et al.] // *The Lancet*. – 2018. – Vol. 392. – №. 10153. – P. 1138-1146.
  126. The effect of adding goal-directed hemodynamic management for elective patients in an established enhanced recovery program for colorectal surgery: results of quasi-experimental pragmatic trial / M. D. McEvoy, J. P. Wanderer, Y. Shi [et al.] // *Perioperative Medicine*. – 2020. – Vol. 9. – №. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13741-020-00163-3>. (дата обращения 13.04.2021).
  127. The effect of the abdominal perfusion pressure on visceral circulation in critically ill patients with multiorgan dysfunction / H. ELatroush, N. Abed, A. Metwaly [et al.] // *The Egyptian Journal of Critical Care Medicine*. – 2015. – Vol. 3. – №. 2-3. – P. 63-67.
  128. The impact of intravenous fluid administration on complication rates in bowel surgery within an enhanced recovery protocol: a randomized controlled trial / J. Zakhaleva, J. Tam, P. I. Denoya [et al.] // *Colorectal disease*. – 2013. – Vol. 15. – №. 7. – P. 892-899.



129. The risk of acute kidney injury following laparoscopic surgery in a chronic kidney disease patient / S. de Seigneux, C. E. Klopfenstein, C. Iselin [et al.] // *Nephrology Dialysis Transplantation Plus*. – 2011. – Vol. 4. – №. 5. – P. 339-341.
130. The tidal volume challenge improves the reliability of dynamic preload indices during robot-assisted laparoscopic surgery in the Trendelenburg position with lung-protective ventilation / J. H. Jun, R. K. Chung, H. J. Baik [et al.] [et al.] // *BMC anesthesiology*. – 2019. – Vol. 19. – №. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s12871-019-0807-6> (дата обращения 14.06.2021).
131. Thiele, R. H. Inter-device differences in monitoring for goal-directed fluid therapy / R. H. Thiele, K. Bartels, T. J. Gan // *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. – 2015. – Vol. 62. – №. 2. – P. 169-181.
132. Trendelenburg maneuver predicts fluid responsiveness in patients on veno-arterial extracorporeal membrane oxygenation / J. C. Luo, Y. Su, L. L. Dong [et al.] // *Annals of intensive care*. – 2021. – Vol. 11. – №. 1. – URL: <https://doi.org/10.1186/s13613-021-00811-x>. (дата обращения 15.08.2021).
133. Type and Consequences of Short-Term Complications in Colon Cancer Surgery, Focusing on the Oldest Old / M. Baré, L. Mora, M. Pera [et al.] // *Clinical colorectal cancer*. – 2020. – Vol. 19. – №. 1. – P. e18-e25.
134. Unreliable tracking ability of the third-generation FloTrac/Vigileo™ system for changes in stroke volume after fluid administration in patients with high systemic vascular resistance during laparoscopic surgery / J. H. Chin, W. J. Kim, J. H. Choi [et al.] // *PloS one*. – 2015. – Vol. 10. – №. 11. – e0142125.
135. Visualising improved peritoneal perfusion at lower intra-abdominal pressure by fluorescent imaging during laparoscopic surgery: A randomised controlled study / K. I. Albers, F. Polat, T. Loonen [et al.] // *International Journal of Surgery*. – 2020. – Vol. 77. – P. 8-13.
136. Volume management and resuscitation in colorectal surgery / D. R. Yates, S. J. Davies, S. R. Warnakulasuriya [et al.] // *Current Anesthesiology Reports*. – 2014. – Vol. 4. – №. 4. – P. 376-385.

137. Vos, J. J. Intraoperative hypotension and its prediction / J. J. Vos, T. W. L. Scheeren // Indian journal of anaesthesia. – 2019. – Vol. 63. – №. 11. – P. 877 – 885.
138. What is the role of the abdominal perfusion pressure for subclinical hepatic dysfunction in laparoscopic cholecystectomy? / K. Atila, C. Terzi, S. Ozkardesler [et al.] // Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. – 2009. – Vol. 19. – №. 1. – P. 39-44.
139. Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? / B. Brandstrup, P. E. Svendsen, M. Rasmussen [et al.] // British journal of anaesthesia. – 2012. – Vol. 109. – №. 2. – P. 191-199.