

На правах рукописи

Маневский Андрей Александрович

**СТРАТИФИКАЦИЯ ИНФУЗИОННОЙ ТЕРАПИИ
И ИНОТРОПНОЙ ПОДДЕРЖКИ НА ОСНОВАНИИ ИНДЕКСА
ДОСТАВКИ КИСЛОРОДА У ХИРУРГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
ВО ВРЕМЯ БОЛЬШИХ АБДОМИНАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЙ**

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени кандидата

медицинских наук

Москва - 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Свиридов Сергей Викторович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Бутров Андрей Валерьевич

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский университет дружбы народов» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации Медицинского института, профессор кафедры

доктор медицинских наук, доцент

Губайдуллин Ренат Рамилевич

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Центральная клиническая больница с поликлиникой» Управления делами Президента Российской Федерации, начальник центра анестезиологии-реаниматологии, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медико-хирургический центр имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «__» _____ 2020 г. в __ часов на заседании объединенного диссертационного совета Д 999.223.02 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, ГБУЗ города Москвы «НИИСП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1 и на сайте организации www.rsmu.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета

кандидат медицинских наук, доцент

Сиротин Иван Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Вопросы проведения инфузионной терапии (ИТ) у хирургических больных в периоперационном периоде, по-прежнему, являются предметом широкого обсуждения анестезиологов-реаниматологов и хирургов [Бунятыян А.А., 2011; Горобец Е.С., 2014; Лекманов с соавт., 2016; Лихванцев В.В., 2016; Молчанов И.В. с соавт., 2004; Гельфанд Б.Р. с соавт., 2006; Тимербаев В.Х. с соавт., 2017; Малышев В.Д., Свиридов С.В., 2009; J.C. Gómez-Izquierdo с соавт., 2017; Miller T.E. с соавт., 2015; Odor P.M. с соавт., 2018; Simmons J.W. с соавт., 2018; Waldron N.H. с соавт., 2014].

Принципиальными аспектами изучения являются такие вопросы, как:

- выбор оптимальных компонентов ИТ с учетом клинической картины, возраста и функционального состояния сердечно-сосудистой системы (ССС) пациента [Козлов И.А. с соавт., 2018; Проценко Д.Н. с соавт., 2015; Е.Ю. Халикова, 2014; Bennett V.A., 2017; Myles P.S. с соавт., 2017; Сесconi M. с соавт., 2011; Pouska J., 2018; Manning M.W., 2017];

- проблема гипо-/гиперинфузии и развитие связанных с ними интра- и послеоперационных соматических и хирургических осложнений [Лебединский К.М., 2000; Мороз Г.Б. с соавт., 2015; Сизов В.А. с соавт., 2017; Boland M.R., 2017; Chappell D. с соавт., 2008; Takala J., 2011];

- комплексное регулирование проведения ИТ на основе динамического контроля ударного объема (УО, SV), сердечного выброса (СВ, CO), ряда расчетных показателей центральной гемодинамики (ЦГД) таких, как вариация ударного объема (ВУО, SVV), вариабельность пульсового давления (PPV), индекс вариабельности плетизмограммы (PVI) и других [Кузьков В.В. с соавт., 2015; Смешной И.А., 2018; Перфильев Р.С. с соавт., 2018; Ильина Я.Ю. с соавт., 2017; Сесconi M. с соавт., 2011; Kusaka Y. с соавт., 1999; Кароог Р.М., 2016; Coeckelenbergh S. с соавт., 2019; Li P. с соавт., 2017].

К сожалению, окончательных ответов на данные проблемные вопросы нет.

Проводятся клинические и экспериментальные исследования, как у нас в стране, так и за рубежом [Субботин В.В. с соавт., 2007; Пасечник И.Н. с соавт., 2015; Губайдуллин Р.Р. с соавт., 2016; Tejedor A. с соавт., 2015; Maeda T. с соавт., 2018; Correa-Gallego C. с соавт., 2015; Hamilton M.A. с соавт., 2011; Saugel V. с соавт., 2018].

Современная медицина диктует необходимость индивидуального подхода к лечению, с учетом особенностей функционального состояния систем жизнеобеспечения каждого человека. Так как хирургические больные подвергаются различным по объему и травматизму оперативным вмешательствам, требующим детализации элементов интенсивной терапии на протяжении всего периоперационного периода, именно выбор периоперационной ИТ призван обеспечить нормализацию макро- и микрогемодинамики, стабилизацию тканевого метаболизма, улучшить доставку и потребление кислорода [Киров М.Ю. с соавт., 2012; Кулинич О.В. с соавт., 2016; Николаенко А.О. с соавт., 2018; Byrne L. с соавт., 2017; Rivers E. с соавт., 2001; Calvo-Vecino J.M. с соавт., 2018; Grocott M.P.W. с соавт., 2013].

Значительные проблемы связаны с применением вазопрессорных и инотропных препаратов в периоперационном периоде при внекардиологических операциях. При отсутствии мониторинга УО, СВ, СИ (сердечный индекс), общего периферического сосудистого сопротивления и других параметров, выбор препаратов, как правило, определяется эмпирически анестезиологом-реаниматологом на основе личного опыта, стратегии клиники, данных литературы. Не используются существенные параметры ЦГД, доставки кислорода [Hernandez G., 2013; Hayes M.A., 1994; Gelinas J.P. с соавт., 2016]. Введение прессорных аминов, увеличивая сократительную способность миокарда, приводит к ухудшению оксигенации периферических тканей за счет вазоконстрикции. Нарушение микроциркуляции и локальная гипоксия, в свою очередь, в абдоминальной хирургии могут приводить к несостоятельности анастомозов [Петрова М.В. с соавт., 2018; Sultan R. с соавт., 2014; Fischer P.E. с соавт., 2013], но данные литературы противоречивы, что требует

дополнительных исследований [Bahlmann H. с соавт., 2019; Karamchandani K. с соавт., 2018; Kingeter A.J. с соавт., 2018].

Также необходимы исследования обоснования применения так называемых «либеральной» и «рестриктивной» ИТ [Ермолаева К.Р. с соавт., 2013; Ершевич Е.В. с соавт., 2017; Brandstrup B. с соавт., 2003; Jia F.J. с соавт., 2017; Garland M.L. с соавт., 2019; Myles P.S. с соавт., 2018].

В этой связи выбор качественного и количественного состава ИТ, темпа проведения ИТ, адекватного и своевременного проведения инотропной поддержки и назначения вазопрессорных препаратов для поддержания гемодинамики с учетом параметров ЦГД у хирургических больных во время обширных и травматичных абдоминальных операций представляется актуальным, что определило цель и задачи исследования.

Цель исследования

Улучшить результаты лечения пациентов, путем интраоперационной оптимизации центральной гемодинамики и инфузионной терапии во время абдоминальных хирургических вмешательств высокого риска.

Задачи исследования

1. Корректировать показатели ЦГД, назначение вазоактивных и инотропных средств, оптимизировать проведение инфузионной терапии (объемные и скоростные показатели) у хирургических больных во время плановых абдоминальных операций на основе расширенного интраоперационного мониторинга с непрерывной оценкой ударного объема, показателей вариабельности УО и доставки кислорода (ДК, DO₂) (первая группа – Г1).

2. Провести анализ качественных и количественных показателей инфузионной терапии, частоты назначения вазоактивных и инотропных препаратов при проведении аналогичных по объему и травматизму операций с применением стандартных методов анестезиологического мониторинга (вторая группа – Г2).

3. Исследовать влияние коррекции интраоперационной ЦГД, проводимой под контролем метода непрерывного контурного анализа сердечного выброса, на динамику показателей тканевой перфузии – концентрацию лактата, дефицита оснований и ScvO₂.

4. Провести сравнительный анализ частоты осложнений в ближайшем и отдаленном послеоперационных периодах у пациентов Г1 и Г2.

5. На основе полученных результатов исследования для практического здравоохранения разработать и предложить алгоритм проведения интраоперационной ИТ, инотропной и вазопрессорной терапии с учетом динамического мониторинга показателей variability ударного объема (ВУО) и СИ при плановых абдоминальных операциях под общей анестезией.

Научная новизна исследования

Показано, что контроль гемодинамических показателей с применением метода непрерывного контурного анализа сердечного выброса позволяет выявить скрытую гиповолемию у больных, во время хирургических вмешательств высокого риска.

Установлено, что контроль показателей ЦГД позволяет дифференцировано подходить к составу и объему ИТ, а также назначению препаратов с положительным инотропным эффектом.

Определено, что потребность в вазопрессорной поддержке уменьшается при ИТ под контролем метода непрерывного контурного анализа СВ.

Выявлена тесная зависимость показателей макроциркуляции и микроциркуляции с клиническими исходами заболевания.

Практическая значимость результатов исследования

Проведенное исследование позволило обосновать, что коррекция ЦГД с использованием метода непрерывного контурного анализа СВ во время оперативного вмешательства приводит к благоприятному течению как ближайшего, так и отдаленного послеоперационного периода: снижается длительность пребывания в ОРИТ и частота «больших» послеоперационных

осложнений, улучшаются отдаленные прогнозы у пациентов, перенесших хирургические вмешательства высокого риска.

Положения, выносимые на защиту

1. Применение метода непрерывного контурного анализа СВ для мониторинга показателей ЦГД позволяет выявить скрытую гиповолемию, оптимизировать объем и состав ИТ, своевременно назначить препараты с положительным инотропным эффектом.

2. Контроль показателей ЦГД при проведении анестезиологического пособия во время хирургических операций высокого риска позволяет снизить частоту применения симпатомиметиков в составе проводимой терапии.

3. Оптимизация ИТ и инотропной терапии во время оперативного вмешательства под контролем метода непрерывного контурного анализа СВ, позволяет в большей степени сохранить тканевую перфузию.

4. Интраоперационная оптимизация ЦГД, проводимая под контролем метода непрерывного контурного анализа СВ, позволяет уменьшить частоту послеоперационных осложнений в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде.

Апробация работы

Материалы диссертации доложены на: VI-ой Международной научной конференции SCIENCE4HEALTH2015, РУДН, г. Москва, 15 апреля 2015 г.; XI Международной (XX Всесоюзной) Пироговской научной медицинской конференции студентов и молодых ученых, ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава РФ, г. Москва, 17 марта 2016 г.; конференции с международным участием «Проблемы и перспективы развития анестезиологии-реаниматологии и клинической токсикологии», г. Бухара, Узбекистан, 28-29 апреля, 2016 г.; семинаре «Современные методы терапии критических состояний, связанных с острой потерей крови и инфекционными осложнениями», г. Грозный, 24 мая 2016 г.; межрегиональной конференции «Актуальные вопросы анестезии и реаниматологии», г. Тамбов, 3-4 июня 2016 г.; Межрегиональной

научно-практической конференции, посвященной 170-летию первого наркоза, г. Курск, 14 октября 2016 г.; II-ом Конгрессе военных анестезиологов, г. Москва, 2-3 ноября 2016 г.; IX Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии», г. Москва, 23-25 ноября 2016 г.; IV Международном конгрессе «Профилактика и лечение метаболических нарушений и сосудистых заболеваний: междисциплинарный подход», 25 ноября 2016 г.; XVII Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов России, г. Санкт-Петербург, 28-30 сентября 2018 г.; XIX (выездной) сессии МНОАР, Голицыно, 2018 г. Апробация состоялась на научно-практической конференции кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И.Пирогова Минздрава России, отделения анестезиологии-реанимации и отделения реанимации и интенсивной терапии ГБУЗ ГКБ № 4 ДЗ г.Москвы (2018 г.)

Внедрение в практику

На основании материалов исследования сформированы протоколы ведения пациентов для отделений анестезиологии и реанимации ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Результаты исследования используются при обучении практических врачей, ординаторов, интернов и студентов старших курсов ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 3 - в центральной печати (российских рецензируемых научных журналах, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук).

Личный вклад автора

Автор принимал непосредственное участие в разработке протокола ИТ и инотропной терапии под мониторингом параметров ЦГД и проведении анестезии

у подавляющего большинства пациентов, включенных в исследование. Диссертант лично осуществлял сбор материала, анализ, обобщение, статистическую обработку и научную интерпретацию полученных результатов.

Вклад автора является определяющим и заключается в непосредственном участии в проведении всех этапов исследования: от постановки задач и их клинической реализации, до обсуждения результатов, представленных в научных публикациях и докладах, а также во внедрении результатов работы в клиническую практику.

Соответствие диссертации паспорту научной специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.20 — Анестезиология и реаниматология (медицинские науки), а также области исследования, согласно пункту 1, — разработка и усовершенствование методов анестезии в специализированных разделах медицины.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста и содержит разделы: введение, обзор литературы, материалы и методы исследования, главы результатов собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Указатель литературы включает 41 отечественный и 177 иностранных источников. Иллюстративный материал представлен в виде 27 таблиц, восьми рисунков и одной схемы.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В основу работы положены результаты исследования 84 хирургических больных, выполненного на базе отделения анестезиологии и реанимации №1 ФГАУ «ЛРЦ» Минздрава России и кафедры анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Критерии включения пациентов: плановые операции на брюшной полости ожидаемой длительности не менее 4-х часов; наличие тяжелой основной патологии, как правило, злокачественного онкологического процесса, а также сопутствующей патологии со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем; письменное добровольное согласие пациента на участие.

Критерии исключения: возраст старше 90 лет; перенесенный менее года назад острый инфаркт миокарда; стенокардия высокого функционального класса; острая массивная кровопотеря более 40% ОЦК; отказ пациента.

Исследование проведено согласно протоколу, одобренному Этическим комитетом ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России.

Пациенты, включенные в исследование, рандомизированы методом конвертов на две группы, в зависимости от способа коррекции показателей гемодинамики и волемического статуса (Рисунок 1).

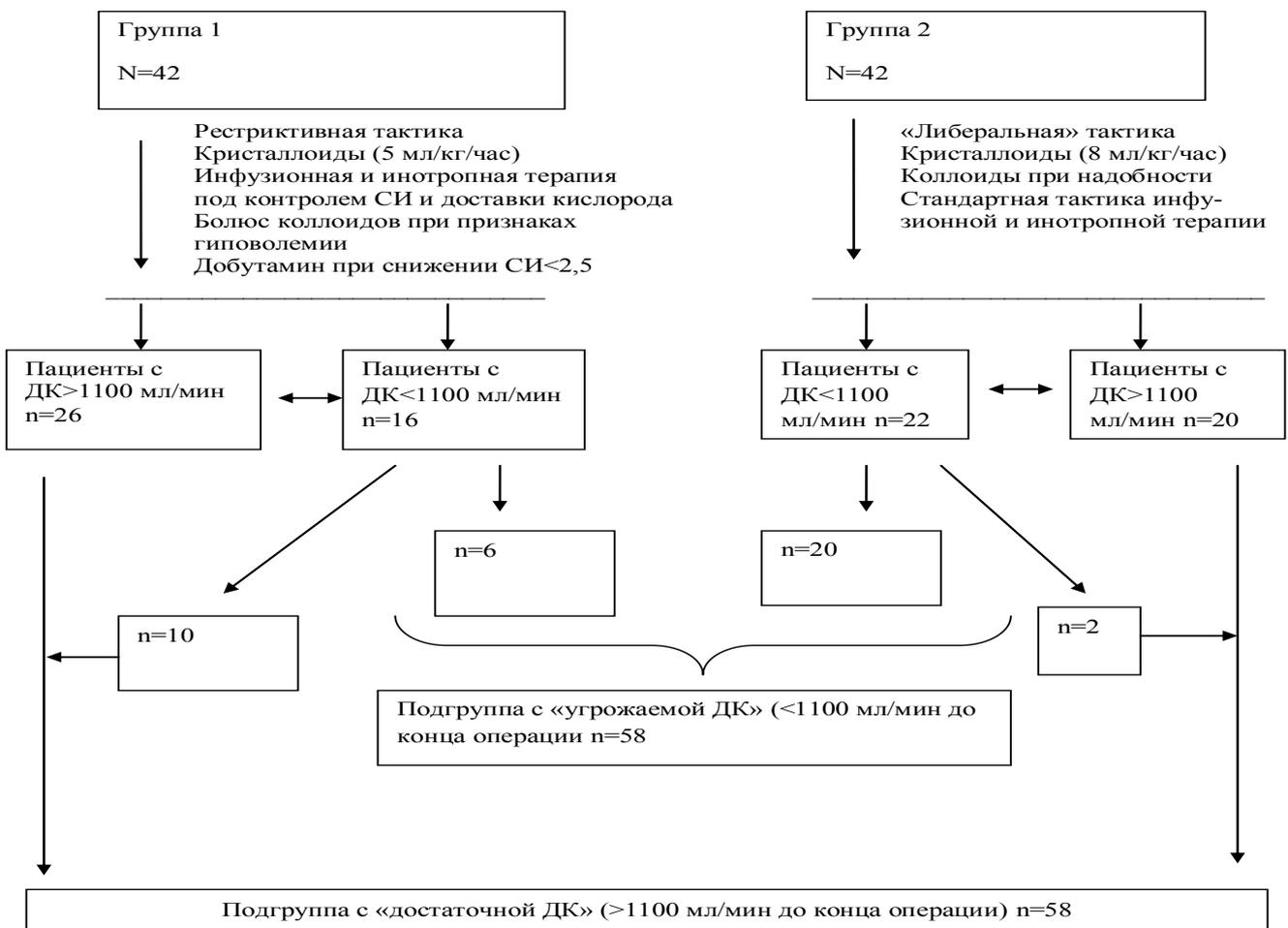


Рисунок 1 - Дизайн исследования, исследуемые группы и подгруппы пациентов.

ДК – доставка кислорода; СИ – сердечный индекс.

В первую группу (Г1) вошли 42 пациента (24 женщины и 18 мужчин) в возрасте от 42 до 81 года (средний 64 ± 13 лет), у которых коррекция ИТ и применение кардиотропных (и вазоактивных препаратов) основывались на результатах непрерывного мониторинга показателей ЦГД – УО и СИ. Во вторую группу (Г2) - 42 пациента (20 женщин и 22 мужчины) в возрасте от 35 до 83 лет (средний 62 ± 15 лет), у которых ИТ проводилась на основе клинических показателей кровообращения и стандартного интраоперационного мониторинга (АД, ЧСС, пульсоксиметрия, капнометрия, КОС, почасовой диурез и другое).

Для фиксированной оценки показателей кровообращения, ЦГД, волемического статуса, клинико - биохимических показателей крови, послеоперационных осложнений у пациентов выбран ряд этапов: 1-й - при поступлении в операционную (исходный); 2-й – после вводного наркоза, интубации трахеи, перевода на ИВЛ; 3-й – на высоте операционной травмы (через 2-3 часа от начала операции); 4-й – окончание операции; 5-й – через три часа после операции в первые 12 часов оценивали динамику концентрации лактата в плазме крови, величину дефицита оснований и насыщения гемоглобина кислородом в центральной венозной крови, далее – каждые 6 часов в течение суток; 6-й – после выписки пациента, проводили анализ отдаленных результатов, частоту повторных госпитализаций.

Анализ динамики доставки кислорода у пациентов Г1 и Г2 позволил также выделить и рассмотреть подгруппы пациентов с «угрожаемой доставкой» (ПУД - больные, у которых доставка кислорода была менее 1100 мл/мин на протяжении двух и более временных точек оценки), и с «достаточной доставкой» (ПДД - остальные пациенты Г1 и Г2).

Среди пациентов было 44 мужчины и 40 женщин, в возрасте от 61 до 70 лет - 36%, и от 71 до 80 лет - 27%, старше 80 лет - 6%. Заболевания сердечно-сосудистой системы - различные формы ишемической болезни сердца (ИБС), нарушений сердечного ритма (ПИКС), гипертонической болезни (ГБ) отмечены у 69%, сахарный диабет – у 14%. Ведущие онкологические заболевания - рак толстой кишки и рак желудка. К стадии $T_{2-3} N_x M_0$ отнесены 63 пациента, $T_4 N_x M_0$ –

12, T₄N_xM₁ и T₁N_xM- по четыре; T₂₋₃N_xM₁ – один. Анестезиологический риск - ASA3 у 62% пациентов, ASA2 – у 38% (Рисунок 2).

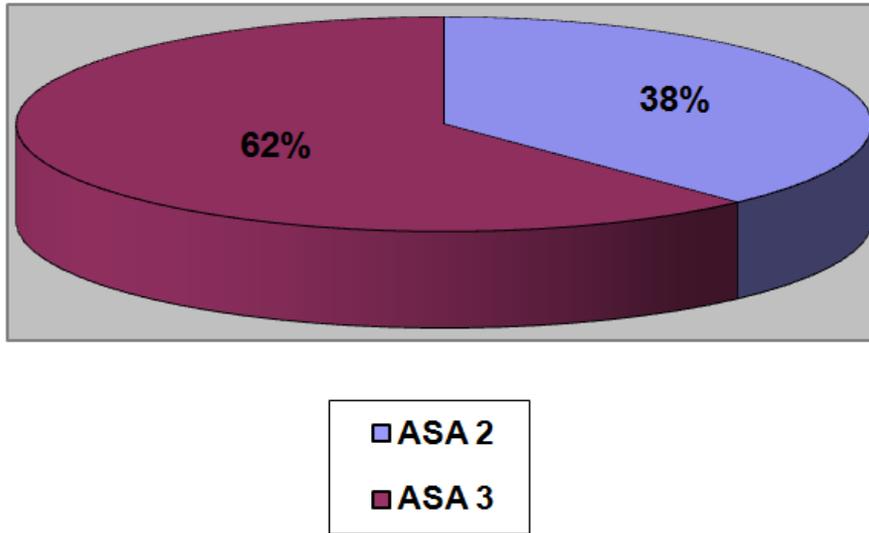


Рисунок 2– Классификация анестезиологического риска пациентов по шкале ASA.

Премедикация проводилась при наличии препаратов короткого действия (мидазолам), либо по показаниям, при выраженном психоэмоциональном напряжении пациента накануне операции. При поступлении в операционную у пациентов с планируемой лапаротомией выполнялась пункция и катетеризация эпидурального пространства, в зависимости от зоны операции. При индукции и поддержании анестезии, последовательно внутривенно вводились пропофол в дозе 1-2,5 мг/кг, фентанил в дозе 2-4 мкг/кг, миорелаксанты (рокуроний) – 0,6 мг/кг, с последующей интубацией трахеи и ИВЛ. Всем больным выполняли катетеризацию лучевой артерии для инвазивного контроля АД и мониторинга ЦГД методом непрерывного контурного анализа аппаратом Vigileo.

Поддержание анестезии осуществлялось ингаляцией севофлюрана 1,4 - 3 об % (в зависимости от возраста пациента) с кислородно-воздушной смесью, внутривенным введением фентанила в дозе 0,05 - 0,2 мг и рокурония 0,3 - 0,5 мг/кг. У пациентов с эпидуральным катетером проводилась инфузия раствора наропина 0,2% через помпу со скоростью 2 – 4 мл/час.

Пациентам Г2 проводили ИТ кристаллоидными (раствор Рингера, раствор натрия хлорида 0,9%) и коллоидными (6% ГЭК 130/0,4) растворами в соотношении 2:1, со скоростью 8 мл/кг в час, для поддержания систолического АД не менее 90 мм рт.ст., ЧСС менее 100 в мин, темпа диуреза > 1 мл/кг/час. При недостаточной эффективности ИТ (систолическое артериальное давление – САД ниже 90 мм.рт.ст.), подключали вазопрессорную поддержку норадреналином в дозах 0,2 - 2 мкг/кг/мин. При наличии показаний выполняли гемотрансфузию с целью поддержания уровня гемоглобина не менее 80 г/л, при развитии коагуляционных расстройств - трансфузию свежезамороженной плазмы.

В Г1 кристаллоиды вводили со скоростью 5 мл/кг в час. При инструментальных признаках гиповолемии, вводили коллоиды болюсами по 100 мл (не более 300 мл в час). В Г1, при снижении СИ до $< 2,5$ л/мин/м² использовался добутамин, от 2,5 до 5 мкг/кг/мин. В Г1 и Г2, при снижении САД ниже 90 мм рт. ст. вводили норадреналин, от 0,2 до 2 мкг/кг/мин.

Использовали автоматический анализатор глюкозы и лактата (Biosen) EKFDiagnostic и гематологический анализатор-автомат (DREW-3) Drew Scientific, мониторинг ЭКГ и сатурации артериальной крови кислородом (PhilipsMP 70 с пульсоксиметрией), инвазивное и неинвазивное измерение АД.

При мониторинге ЦГД у пациентов Г1 и Г2 определяли ударный объем на основе предлагаемой производителем (Vigileo, Edwards LifeSciences) методики расчета параметров контура пульсовой волны, не требующей внешней калибровки для непрерывных измерений УО. Величины сердечного выброса, сердечного индекса, вариабельности ударного объема рассчитаны автоматически данным прибором.

У всех пациентов рассчитывали доставку кислорода (DO_2) по классической формуле; минимально достаточной определили 1100 мл/мин.

В качестве показателя гиповолемии мы использовали величину ВУО. Согласно Сессони с соавторами, 2011, значения ВУО более 13% расценивали в качестве инструментального признака скрытой гиповолемии.

Нами проводился периоперационный мониторинг ВУО (гиповолемии) и СВ, с разбивкой на получасовые интервалы. Выполняли пять последовательных измерений в течение 5 - 7 минут, исключали два крайних измерения (самое большое и самое малое), из оставшихся вычисляли среднее арифметическое. Каждые 30 минут определяли уровень лактата в плазме крови (норма – 0,4-1,4 ммоль/л), дефицита оснований (BD) (норма – от -2 до +2 ммоль/л), насыщение гемоглобина кислородом в центральной вене (норма – 70 - 80 об%).

Поскольку у разных пациентов различалась длительность операции, мы сравнивали показатели гемодинамики и кислородного обеспечения, объем и характер ИТ, частоту использования прессорных аминов только на протяжении первых пяти часов оперативного вмешательства у пациентов Г1 и Г2. К «большим» осложнениям отнесли такие проблемы послеоперационного периода, которые вызвали значительное ухудшение состояния пациента, требовавшее длительного пребывания в ОРИТ, в частности, и в стационаре.

Статистический анализ данных выполняли на персональном компьютере в среде —Windows в программе Statistica 6.0 (StatSoftInc., США), с использованием следующих статистических функций:

- t - критерий Стьюдента, для оценки разности средних величин и стандартных отклонений ($M \pm SD$) между группами;
- точный критерий Фишера (двухсторонний), для оценки частоты распределения исходов или использования ресурсов между двумя группами.

Различия считали достоверными при уровне критерия значимости (p) менее 0,05.

Проверка распределения на нормальность проводилась с использованием теста Шапиро - Уилкса при объеме выборки более 30 субъектов. В случаях малых выборок ($n < 30$) проверка распределения на нормальность не проводилась, для сравнения использовались непараметрические методы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В исследовании рассматриваются изменения гемодинамики и эффективности кровообращения у пациентов во время операции.

Анализ особенностей и диагностики и коррекции гиповолемии и снижения СИ показал, что использованный лечебный подход в Г1 позволил существенно улучшить гемодинамические показатели по сравнению с пациентами Г2. На втором часу операции признаки гиповолемии появились в Г1 и в Г2. В Г2 число пациентов с проявлениями гиповолемии прогрессивно нарастало в течение операции, составив через 3,5 часа более половины. В Г1 число больных с гиповолемией тоже нарастало, но, благодаря направленной коррекции, было намного меньше - более чем у половины пациентов Г1 удалось быстро купировать инструментальные признаки гиповолемии. Число таких пациентов в Г1 было бы еще меньше, если бы не рестриктивная тактика ИТ как условие исследования.

Существенная разница в частоте гиповолемии между пациентами Г1 и Г2 сохранялась и в дальнейшем. Гиповолемия отмечалась в Г2 у 80% пациентов и более. Число пациентов с гиповолемией нарастало и в Г1, но не превысило 60%.

Более эффективной была гемодинамика в Г1 и с точки зрения показателей СИ. На протяжении двух часов оперативного вмешательства СИ не был ниже границы нормы у пациентов Г1 и Г2. Позднее, число таких пациентов нарастало, причем в большей степени - в Г2. Более, чем у половины пациентов Г1 сниженные показатели СИ удалось эффективно корригировать путем целенаправленной волемической нагрузки, своевременного подключения добутамина.

При проведении сравнения ИТ и инотропной терапии, согласно протоколу, выявлено, что продолжительность оперативного вмешательства у оперированных больных значительно различалась, поэтому мы сравнили объем и характер ИТ только у тех пациентов Г1 и Г2, которых оперировали длительно, проводя анализ ситуации в первые пять часов оперативного вмешательства (Таблица 1).

Таблица 1 - Состав и объем инфузионной терапии в первые пять часов лечения в первой (Г1) и второй (Г2) группах, $M \pm SD$

	Г1 (n=18)	Г2 (n=12)	P
Коллоиды, мл	1434,7 ± 162,0	1265,4 ± 146,0	<0,05
Кристаллоиды, мл	2161,7 ± 211,0	2070,8 ± 163,8	>0,05
СЗП, мл	546,7 ± 180,8	514,2 ± 115,1	>0,05
Эр. взвесь, мл	353,3 ± 126,4	365,8 ± 140,7	>0,05

В Г1, по сравнению с Г2, объем коллоидных растворов был значимо больше ($1434,7 \pm 162,0$ и $1265,4 \pm 146,0$; $p < 0,05$). В отношении кристаллоидных растворов, гемо- и плазмотрансфузии, значимых различий не выявлено.

Доставка кислорода к тканям во время операции была в среднем по группе достоверно выше в Г1, за исключением начальных 2,5 часов операции (отметка пять часов - $1045,3 \pm 88,7$ и $847,2 \pm 96,5$ (мл/мин) соответственно ($p < 0,001$). Отмечено, что пациентов с «угрожаемой» доставкой кислорода (ПУД) было значительно меньше в Г1 - на разных этапах операции таких пациентов было 16, и только у шести снижение доставки кислорода ниже 1100 мл/час отмечено в двух и более временных точках, у остальных такое снижение носило временный характер, свидетельствуя об эффективности использованного нами алгоритма коррекции ЦГД. В Г2, в отличие от Г1, почти все больные ПУД сохранили такой паттерн ЦГД до конца операции. Всего в ПУД вошли 26 пациентов.

Анализ изменений тканевой перфузии выявил постепенное повышение уровня лактата, превысившее верхнюю границу нормы (2 ммоль/л), отмечено в Г1 и Г2 на третьем часу операции, с последующим ростом этого показателя (Таблица 2).

Таблица 2 - Динамика уровня лактата в плазме артериальной крови (ммоль/л) пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп в разные временные точки во время операции (часы), $M \pm SD$

Часы	Г1	Г2	Число пациентов Г1	Число пациентов Г2	p
0,5	0,9±0,5	1,4±0,3	42	42	<0,001
1	1,2±0,5	1,3±0,3	42	42	>0,05
1,5	1,4±0,5	1,6±0,4	42	42	<0,05
2	1,7±0,4	1,6±0,5	42	42	>0,05
2,5	1,9±0,8	1,8±0,8	42	42	>0,05
3	2,4±0,5	2,8±0,7	42	42	<0,05
3,5	2,8±1,6	3,3±0,6	39	34	>0,05
4	3,4±1,1	4,2±0,9	33	27	<0,05
4,5	3,6±0,5	5,4±0,7	26	19	<0,001
5	4,2±0,6	Г2	18	12	<0,001

Начиная с третьего часа операции, уровень лактата был достоверно выше в Г2 по сравнению с Г1, различия сохранялись до временной точки пять часов после начала операции. Дефицит оснований был выше в Г2 по сравнению с Г1, статистически достоверно во временных точках четыре, 4,5 и пять часов от начала операции. Более быстрый рост уровня лактата и дефицита оснований в Г2 по сравнению с Г1 свидетельствует о более выраженной тканевой гипоперфузии в Г2.

Средняя сатурация гемоглобина кислородом в центральной вене начала постепенно снижаться ниже нормы в Г1 и Г2 в ходе операции, без достоверных различий между группами. Пациенты ПУД, по сравнению с ПДД имели паттерн гемодинамики, потенциально опасный с точки зрения гипоперфузии тканей – уровни лактата составили $4,9 \pm 0,5$ ммоль/л и $3,3 \pm 0,6$ ммоль/л соответственно ($p < 0,05$) и уровни ВД - $5,1 \pm 0,5$ ммоль/л и $3,4 \pm 0,7$ ммоль/л ($p < 0,05$).

При изучение результатов мониторинга показателей возможной ишемии миокарда, ни в Г1, ни в Г2 не отмечено фатальных нарушений сердечного ритма, сопровождающихся выраженным угнетением гемодинамики: желудочковой тахикардии и резкой брадикардии. Между пациентами Г1 и Г2 не выявлено существенной разницы между частотой сердечных нарушений, включая аритмии.

Для оценки течения ближайшего послеоперационного периода, проанализированы изменения тканевой перфузии в Г1, Г2, ПУД и ПДД. Пациенты Г1 и Г2 при поступлении в ОРИТ отличались по степени нарушений тканевой перфузии.

Статистически значимые различия между группами сохранялись до девяти часов после окончания оперативного вмешательства. Нормализация уровня лактата в Г2 отмечена через 18 часов после окончания операции.

Пациенты ПУД и ПДД при поступлении в ОРИТ также существенно отличались по степени нарушений тканевой перфузии. Статистически значимые различия между ПУД и ПДД сохранялись до 12 часов после окончания оперативного вмешательства.

Динамика дефицита оснований у пациентов Г1 и Г2 была аналогичной динамике уровня лактата. До шести часов после операции в Г2 по сравнению с Г1 устойчиво отмечался статистически значимо более высокий уровень дефицита оснований. Таким образом, у пациентов Г2 концентрация лактата и дефицит оснований нормализовались в динамике медленнее, чем у пациентов Г1, что свидетельствовало о более выраженной тканевой гипоперфузии у больных Г2.

До 12 часов после операции в ПУД по сравнению с ПДД отмечался статистически значимо высокий уровень дефицита оснований. У пациентов ПУД концентрация лактата и дефицит оснований нормализовались в динамике медленнее, чем у пациентов ПДД, что свидетельствовало о более выраженной тканевой гипоперфузии у больных ПУД.

Аналогично менялись показатели сатурации гемоглобина в венозной крови у пациентов Г1 и Г2 - статистически значимые различия этого показателя между группами отмечены вплоть до 18 часов после оперативного вмешательства.

Средние величины сатурации гемоглобина кислородом в центральной вене нормализовались через шесть часов после окончания операции в ПДД и через девять часов - в ПУД. Статистически значимых различий этого показателя между ПДД и ПУД не отмечено ни на одном временном этапе.

Сравнение характеристик инфузионной и инотропной терапии в группах в послеоперационном периоде позволило выявить, что в течение первых 6 часов объем инфузии растворов в Г2 был, статистически значимо, почти в два раза выше, чем в Г1, как для кристаллоидных ($1712,5 \pm 272,1$ и $3484,5 \pm 460,8$ мл, так и для коллоидных препаратов ($748,3 \pm 143,1$ и $1422,0 \pm 286,3$ мл). Количество СЗП и эритромаcсы в Г1 и Г2 было примерно одинаковым (Таблица 3).

В ходе проведения исследования нами отмечено, что, как и во время операции, так и непосредственно после нее, частота использования симпатомиметиков для поддержания целевого артериального давления у пациентов второй группы была статистически значимо выше, чем у пациентов первой группы.

Таблица 3 - Состав и объем инфузионной терапии в первые шесть часов послеоперационного периода в первой (Г1) и второй (Г2) группах, $M \pm SD$

	Г1 (n = 42)	Г2 (n = 42)	P
Коллоиды, мл	$748,3 \pm 143,1$	$1422,0 \pm 286,3$	< 0,001
Кристаллоиды, мл	$1712,5 \pm 272,1$	$3484,5 \pm 460,8$	< 0,001
СЗП, мл	$293,8 \pm 47,6$	$302,9 \pm 45,8$	> 0,05
Эр. масса, мл	$608,3 \pm 184,2$	$595,0 \pm 116,7$	> 0,05

Так, инфузию норадреналина в первые шесть часов после окончания оперативного вмешательства в первой группе проводили у 10 из 42 пациентов (24%), а во второй группе - у 29 из 42 пациентов (69%) ($p < 0,05$).

В течение первых шести часов после операции объем инфузии растворов в ПУД был статистически значимо выше, чем в ПДД. Это касалось как

кристаллоидных ($1445,5 \pm 320,1$ и $3840,2 \pm 380,6$ мл), так и коллоидных ($720,3 \pm 110,0$ и $1640,8 \pm 330,4$ мл) препаратов, количество СЗП и эритромаcсы в обеих подгруппах примерно одинаковое.

В период с шестого до 12 часов после окончания операции в Г2 объем инфузии коллоидных ($208,1 \pm 69,8$ и $423,7 \pm 65,0$ мл) и кристаллоидных ($1515,6 \pm 130,5$ и $2448,9 \pm 344,8$ мл) растворов оставался статистически значимо более высоким, чем в Г1. Количество СЗП и эритромаcсы в обеих группах отличалось незначительно.

В период от шестого до 12 часа после окончания операции в ПУД сохранялась необходимость в значимо большем объеме инфузии кристаллоидных ($910,4 \pm 110,5$ и $1640,4 \pm 270,8$ мл) и коллоидных ($210,1 \pm 70,8$ и $420,0 \pm 75,8$ мл) препаратов для поддержания целевых показателей ЦГД, по сравнению с ПДД.

различных растворов уже незначительно отличались в Г1 и Г2, а также в ПУД и ПДД (количество кристаллоидов было больше в ПУД ($p < 0,05$)).

Таким образом, сравнительный анализ объема и качества послеоперационной инфузионной терапии, а также необходимости в симпатомиметической поддержке в ПДД и ПУД выявил те же закономерности, что и подобный анализ у пациентов Г1 и Г2. При этом различия были еще более значимыми между ПДД и ПУД, чем между Г1 и Г2.

При рассмотрении особенностей послеоперационных осложнений, выявлено, что в послеоперационном периоде 38 из 42 пациентов Г1 экстубировали на операционном столе (90%), тогда как в Г2 экстубация в операционной проведена только у 31 больного из 42 (74%) ($p = 0,0851$). Разница статистически недостоверна, отмечалась лишь тенденция к более ранней экстубации в Г1. После операции, во второй группе по сравнению с первой группой достоверно больше больных, которых не смогли перевести в коечное хирургическое отделение на следующие сутки после операции из-за тяжести их состояния, а также переведенных в реанимационное отделение повторно из-за возникших осложнений. Из больных первой группы в ОРИТ двое и более суток провели 4 пациента из 42, тогда как во второй группе - 16 из 42. Эти различия

оказались высоко достоверными ($p = 0,0041$). «Большие» осложнения достоверно чаще встречались у пациентов Г2 (40,4%) по сравнению с Г1 (11,9%) ($p = 0,0056$) (Таблица 4).

Таблица 4 - Частота развития осложнений у пациентов первой (Г1) и второй (Г2) групп.

	Г1 (n = 42)	Г2 (n = 42)	P
Летальные исходы	1 (2,4%)	3 (7,1%)	0,6158
«Большие» осложнения	5 (11,9%)	17 (40,4%)	0,0056
«Малые» осложнения	5 (11,9%)	10 (23,8%)	0,2541

В Г1 в стационары повторно госпитализировано четыре пациента (12,5%), а в Г2 – 15 (44,1%), различия статистически достоверны ($p = 0,0063$).

В послеоперационном периоде 93% пациентов ПДД экстубировали на операционном столе, а в ПУД - 57% ($p = 0,0019$). Доля пациентов с пребыванием в ОРИТ продолжительностью двое и более суток, достоверно выше ($p < 0,0001$) в ПУД, как и частота развития «больших» осложнений ($p < 0,0001$) и частота повторных госпитализаций на протяжении двух месяцев после операции - 11,3% и 77,8% ($p < 0,0001$).

В результате примененного нами подхода, обеспечившего своевременную диагностику и раннюю коррекцию гемодинамических нарушений, в Г1 было меньше макро-и микроциркуляторных нарушений, меньше была необходимость в использовании симпатомиметиков во время и после операции, а также волемиической нагрузки в послеоперационном периоде. Не удивительно, что у пациентов Г1 более благоприятно протекал ближайший и отдаленный послеоперационный период по сравнению с пациентами Г2, в которой проводились стандартное наблюдение и лечение. На основании исследования разработан алгоритм для пациентов, в целях персонализации анестезии и уменьшения числа и тяжести осложнений (Схема 1).

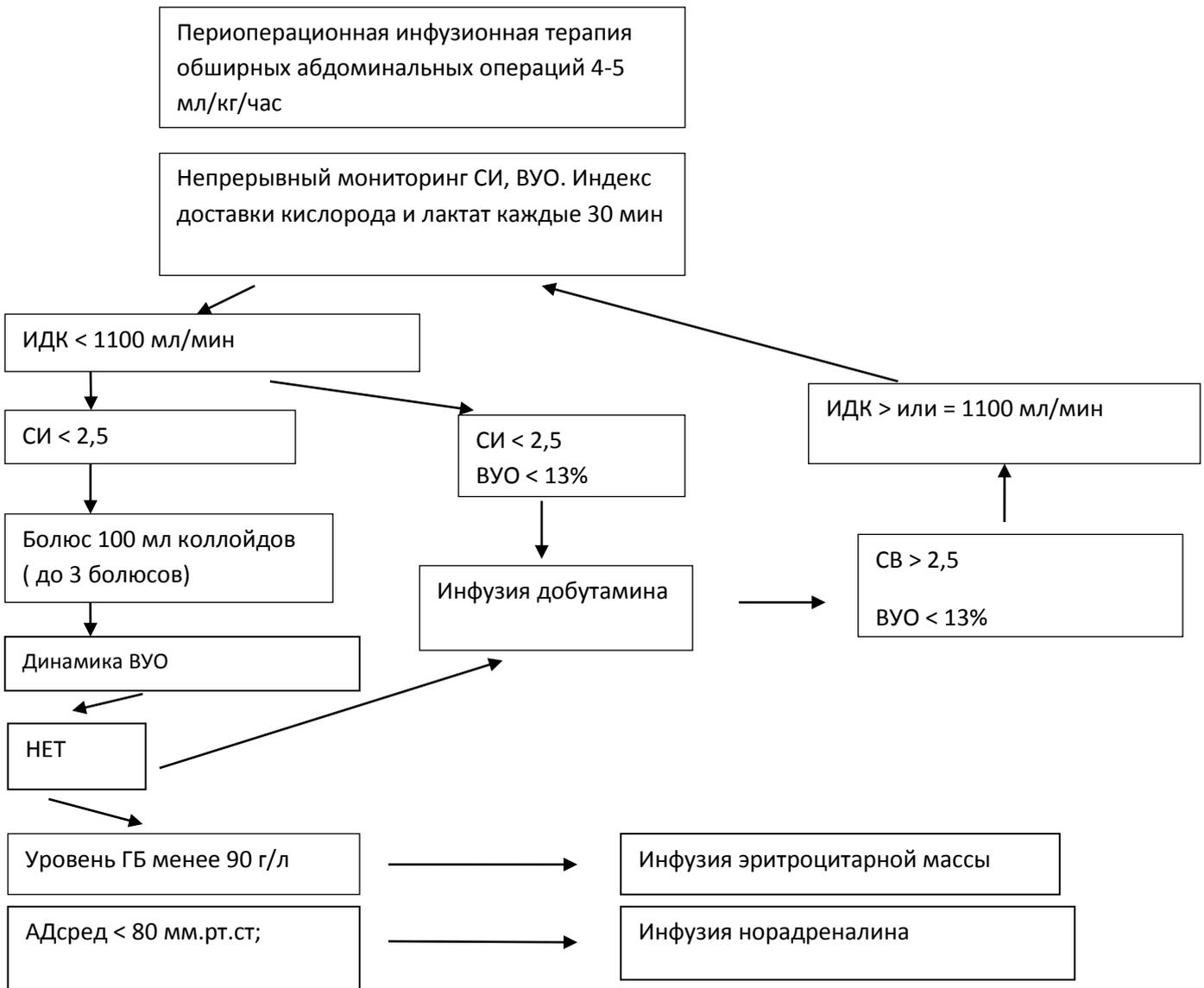


Схема 1. Алгоритм индивидуализированной инфузионной и инотропной терапии для пациентов абдоминальной хирургии с целью уменьшения числа и тяжести осложнений.

Выводы

1. Целенаправленное и своевременное назначение волюмической нагрузки, инотропной и вазопрессорной поддержки, позволяет достичь нормоволемии, гемодинамической стабильности, адекватной доставки кислорода к тканям и органам. В итоге, представляется возможным оптимизировать макро- и микрогемодинамику пациента во время оперативного вмешательства и в ближайшем послеоперационном периоде. Непрерывная оценка сердечного

выброса и доставки кислорода дает возможность индивидуализировать коррекцию гемодинамики, исключая избыточный объем инфузионных средств.

2. В Г2, объем ИТ в первые пять часов оперативного вмешательства статистически значимо не отличался от Г1, за исключением применения меньшего количества коллоидных растворов ($1434,7 \pm 162,0$ мл) по сравнению с Г1 ($1265,4 \pm 146,0$ мл). Однако, в ближайшем послеоперационном периоде, объем ИТ был значительно больше в Г2, чем в Г1 (соответственно $1422,0 \pm 286,3$ мл коллоидов и $3484,5 \pm 460,0$ мл кристаллоидов, в сравнении с $748,3 \pm 143,1$ мл коллоидов и $1712,5 \pm 272,1$ мл кристаллоидов). Инфузию норадреналина в Г1 проводили у 26 из 42 пациентов (62%), а в Г2 значительно чаще – у 38 из 42 пациентов (92%) ($p < 0,05$). Отличалась и скорость введения норадреналина, в Г1 она составила в среднем $0,8 \pm 0,3$ мкг/кг/мин, что статистически значимо меньше, чем в Г2 – $2,5 \pm 0,7$ мкг/кг/мин ($p < 0,05$). Данный подход позволяет дифференцировать применение адренергических препаратов: вовремя и по показаниям назначить инотропный препарат (добутамин), уменьшить дозы и сроки использования вазопрессоров (норадреналина).

3. Целенаправленная инфузионная и инотропная терапия под контролем показателей ЦГД достоверно улучшает тканевую перфузию во время операции, о чем свидетельствуют показатели дефицита оснований и плазменного лактата во время операции. Через 4 часа от начала оперативного вмешательства уровень плазменного лактата составил $3,4 \pm 1,1$ ммоль/л в Г1 и $4,2 \pm 0,9$ ммоль/л в Г2, показатель BD – $3,4 \pm 1,1$ и $4,9 \pm 0,4$ соответственно). Динамика ScvO₂ была в целом аналогична лактату и дефициту оснований, однако, статистически значимые отличия зафиксированы в конце операции и в ближайшем послеоперационном периоде ($67,4 \pm 7,4\%$ в Г1 и $62,4 \pm 9,1\%$ в Г2).

4. Целенаправленная коррекция показателей ЦГД во время операции, проводимая под непрерывным контролем показателей сердечного выброса, положительно сказывается на ближайших и отдаленных клинических результатах: в Г1 выявлено статистически достоверное снижение количества «больших» осложнений (11,9%) по сравнению с Г2 (40,4%) в ближайшем

послеоперационном периоде, имелась тенденция к большему количеству «малых» осложнений и летальных исходов в Г2. В отдаленном послеоперационном периоде, пациенты Г1 реже требуют повторной госпитализации (12,5% от общего числа пациентов из Г1, за которыми возможно было наблюдение, повторно госпитализированы, в Г2 доля таких пациентов значительно выше – 44,1%).

Практические рекомендации

1. Рекомендован мониторинг и поддержание адекватного уровня доставки кислорода к тканям, коррекция инфузионной и инотропной терапии с учетом динамических показателей ЦГД (сердечный выброс, вариабельность ударного объема) во время длительных абдоминальных операций высокого риска. Данный подход позволит снизить количество послеоперационных осложнений и койко-дней в стационаре.

2. Целесообразно более широкое применение инотропного агента (добутамина) для поддержания адекватной доставки кислорода, после определения у пациента соответствующего гемодинамического профиля (снижение сердечного выброса при отсутствии гиповолемии и нормальном общем периферическом сосудистом сопротивлении (ОПСС) во время обширных абдоминальных операций.

3. Помимо непрерывной оценки параметров ЦГД, необходимо измерение лабораторных маркеров нарушения микроциркуляции и неадекватной доставки кислорода. Необходимо измерение кислотно-щелочного состояния артериальной крови и лактата не менее чем 1 раз в час у пациентов высокого риска абдоминальных операций.

4. Рекомендовано проведение целенаправленной инфузионно-трансфузионной терапии с учетом показателей гемоглобина пациента (не менее 90 г/л) для поддержания адекватного уровня доставки кислорода во время оперативных вмешательств и в ближайший послеоперационный период.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Маневский А.А. Мониторинг сердечного выброса при проведении инфузионной терапии у лиц пожилого возраста при абдоминальных операциях. // **Материалы VI Международной научной конференции SCIENCE4HEALTH2015** - 15 апреля 2015 г, РУДН, г. Москва, С. 88.

2. Маневский А.А. Инфузионная терапия у хирургических больных с учетом мониторинга ударного объема и сердечного выброса. / А.А. Маневский, С.В. Свиридов// **Российский медицинский журнал**. – 2016. - № 6. - С. 317 - 323.

3. Маневский А.А. Целенаправленная коррекция гемодинамики во время абдоминальной операции высокого риска возможна и эффективна при рестриктивной тактике инфузионной терапии. // **Вестник Российского научного центра Рентгено-радиологии. Хирургия**. – 2016. - Том 16. (<http://vestnik.ncrr.ru/vestnik/v16/docs/manevskij.pdf>.)

4. Маневский, А.А. Индивидуальный подход к периоперационной инфузионной терапии у пациентов высокого риска, мониторинг сердечного выброса и variability ударного объема. / А.А. Маневский, С.В. Свиридов // **Материалы конференции анестезиологии и реаниматологии Узбекистана «Проблемы и перспективы развития анестезиологии-реаниматологии и клинической токсикологии»**, 28-29 апреля 2016 г., С. 305 -306.

5. Маневский А.А. Критический уровень доставки кислорода и исход абдоминальных операций высокого риска. / А.А. Маневский, С.В. Свиридов // **Вестник Национального медико-хирургического Центра им. Н.И. Пирогова**. – 2017. – Т. 12, №1. – С. 40-45.

6. Маневский А.А. Индивидуализированная, гемодинамически целенаправленная инфузионная терапия во время больших абдоминальных операций / А.А. Маневский, С.В. Свиридов // **XVII Съезд Общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов»**: материалы научной конференции. - Санкт-Петербург, 2018. - С. 133 - 135.

7. Маневский А.А. Индивидуализированная инфузионная терапия под контролем параметров центральной гемодинамики / А.А. Маневский, С.В. Свиридов // **XIX (выездная) сессия МНОАР: материалы научной конференции**. – Голицыно, 2018. – С. 81 - 82.