

ПРИМЕНЕНИЕ СОЧЕТАННОЙ КСЕНОНОВОЙ И ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ У ОНКОГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ПАЦИЕНТОК С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

К.В. Федотушкина¹, Л.А. Коломиец^{1,2}, С.В. Авдеев¹, С.Л. Стуканов¹

ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск¹
ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»
Минздравсоцразвития России, г. Томск²
634028, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: serg_avdeev@mail.ru¹

Представлены результаты исследования влияния сочетанной анестезии у 60 больных гинекологическим раком с метаболическим синдромом на уровень гликемии во время хирургического лечения. Основную группу составили 29 больных, которым проводилось оперативное вмешательство под ксеноновой анестезией в сочетании с ЭДА, в контрольной группе 31 больная, оперированных под сочетанной анестезией севораном и ЭДА. Показано, что ксеноновая анестезия обеспечивает стабильность уровня глюкозы и инсулина у больных с МС в течение всего периоперационного периода в сравнении с анестезией севораном.

Ключевые слова: метаболический синдром, гинекологический рак, ксеноновая анестезия, эпидуральная анестезия, гликемия.

COMBINED XENON AND EPIDURAL ANESTHESIA FOR GYNECOLOGICAL CANCER PATIENTS WITH METABOLIC SYNDROME

K.V. Fedotushkina¹, L.A. Kolomiets^{1,2}, S.V. Avdeev¹, S.L. Stukanov¹
Cancer Research Institute, Siberian Branch of the Russian Academy of Medical Sciences, Tomsk¹
Siberian State Medical University, Tomsk²
12/1 Savinykh Street, Russia, 634028-Tomsk, e-mail: serg_avdeev@mail.ru¹

Results of the effect of combined xenon and epidural anesthesia on the glycemia level during surgical treatment of gynecological cancer patients with metabolic syndrome were presented. The study included 29 patients who underwent surgery under combination of xenon and epidural anesthesia. The control group consisted of 31 who underwent surgery with sevoflurane in combination with epidural anesthesia. The results of the study showed stable levels of glucose and insulin in the entire perioperative period in patients with xenon anesthesia as compared to patients with sevoflurane anesthesia.

Key words: metabolic syndrome, gynecological cancer, xenon anesthesia, epidural anesthesia, glycemia.

Реакция нейроэндокринной системы на операционную травму, вызванную кровопотерей, хирургическими манипуляциями и препаратами для анестезии, оказывает существенное влияние на уровень гликемии. Наиболее заметные нейроэндокринные маркеры – быстрый подъем уровней кортикотропин-рилизинг-фактора, АКТГ и глюкокортикоидов, активизация гипоталамической норадренергической импульсации, увеличивающей образование глюкозы в печени и повышенный выброс гипергликемических гормонов: адреналина и глюкагона. Наблюдается также падение уровня инсулина, медиатором чего является адреналин. Из-за этих изменений происходит метаболический ответ, включающий повышение плазменных уровней глюкозы и свободных жирных кислот, повышенное потребление кислорода, гликолиз, расщепление

белка, гликогенолиз и глюконеогенез. В стрессорную гипергликемию вовлечены и эфферентные пути, связывающие гипоталамус с печенью, а также глюкагон и кортикостероиды. Показано также, что гипоталамическая норадренергическая активность повышается при стрессе и тесно коррелирует с уровнем глюкозы в крови [9, 10].

Обычные механизмы, которые поддерживают концентрацию глюкозы, неэффективны в периоперационном периоде. В этом случае гипергликемия сохраняется, поскольку катаболические гормоны обеспечивают повышенное производство глюкозы при относительной нехватке инсулина вместе с периферической инсулинорезистентностью. В связи с наличием центральных (гипоталамических) и периферических (адреномедуллярных) уровней управления стрессиндуцированной гиперглике-

мией возникает вопрос о степени зависимости хирургической гипергликемии от эмоционального состояния, анестезиологического пособия, оперативного вмешательства, что по-разному может влиять на пути регуляции процессов метаболизма [12]. Гипергликемия в сочетании с инсулинорезистентностью может оказывать значимое дополнительное повреждающее воздействие, способствуя усугублению органной дисфункции по нескольким механизмам: снижение кислородного транспорта и нарушение водно-электролитного гомеостаза, стимуляция диуреза и дополнительных потерь жидкости; стимуляция катаболизма структурных белков в силу недостатка поступления глюкозы в клетку; гликолизирования белковых молекул и снижения их функциональной активности. В связи с этим представляет интерес поиск анестезиологических методик, оказывающих минимальное воздействие на уровень гликемии при метаболическом синдроме (МС), учитывая, что частота встречаемости МС увеличивается с возрастом и может достигать среди населения 45 %, а у онкогинекологических больных – до 70 % [3, 4, 13].

В связи с этим при операциях у больных с онкогинекологической патологией, которая часто сочетается с МС, весьма перспективной представляется методика ксеноновой анестезии. В настоящее время накоплен достаточный опыт ее применения в отдельных областях хирургии. Показаны такие преимущества анестезии ксеноном, как отсутствие токсичности, хорошая управляемость наркозом и достаточно быстрое пробуждение пациентов, про-

демонстрированы кардио- и нейропротективные возможности анестетика, стабильные показатели гемодинамики и газообмена, повышение органного кровотока и микроциркуляции, что в сочетании с продленной эпидуральной анальгезией (ЭДА) будет способствовать снижению уровня операционного стресса, уменьшению риска тромбоза глубоких вен голени, ТЭЛА, инфаркта миокарда [1, 2, 6–8, 11, 14].

Цель исследования – изучить особенности влияния сочетанной ксеноновой и эпидуральной анестезии на гликемию у онкогинекологических больных с метаболическим синдромом.

Материал и методы

В исследование были включены 60 больных гинекологическим раком с МС III класса по ASA. В основную группу включено 29 больных гинекологическим раком с МС, которым при хирургическом лечении осуществлялось анестезиологическое пособие на основе сочетанной анестезии ксеноном и продленной эпидуральной анальгезии. В контрольную группу включена 31 больная гинекологическим раком с МС, которым проводилась сочетанная ингаляционная анестезия севораном и продленная ЭДА. Наибольший удельный вес составляли больные раком эндометрия – 79,3 % в основной группе и 74,2 % в контрольной группе (табл. 1).

Критерии включения больных в исследование в зависимости от выраженности МС предусматривали наличие центрального (абдоминального) ожирения (окружность талии более 80 см) в сочетании с 2 из 4 факторов: повышение триглицеридов

Таблица 1

Распределение больных в сравниваемых группах в зависимости от вида онкопатологии

Вид патологии	Основная группа (n=29)	Контрольная группа (n=31)
Рак яичников	4 (13,8 %)	6 (19,3 %)
Рак эндометрия	23 (79,3 %)	23 (74,2 %)
Рак шейки матки	2 (6,9 %)	2 (6,5 %)

Таблица 2

Клиническая характеристика больных изучаемых групп

Показатели	Основная группа (n=29)	Контрольная группа (n=31)
Возраст, лет	56,4 ± 7,7	57,8 ± 9,6
ASA	III	III
ИМТ, кг/м ²	32 ± 3,4	35 ± 3,2

(ТГ) более 1,7 ммоль/л или специфическое лечение дислипидемии; снижение липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) менее 1,29 ммоль/л; повышение артериального давления: систолического (САД) более 130 мм рт.ст. или диастолического (ДАД) более 85 мм рт.ст. или антигипертензивная терапия; повышение глюкозы венозной плазмы натощак более 5,6 ммоль/л или ранее выявленный сахарный диабет II типа (International Diabetes Federation 2005) [5]. Степень ожирения оценивали в зависимости от индекса массы тела (ИМТ) по формуле – m/h^2 , где m – масса тела (кг), h – рост (м). Больные в исследуемых группах были сопоставимы по возрасту, ИМТ (табл. 2). Физический статус пациентов соответствовал III степени по шкале ASA.

По частоте встречаемости и видам сопутствующей патологии пациенты в обеих группах также были сопоставимы (табл. 3). У всех больных в сравниваемых группах имелось ожирение, чаще всего II степени – в 45 % и 51 % соответственно. Гипертоническая болезнь (ГБ) в стадии компенсации наблюдалась у 72,4 % в основной и у 74,2 % пациенток в контрольной группе. Потребность в инсулинотерапии при сахарном диабете (СД) испытывали 65,5 % и 67,7 % больных соответственно. Патология легких встречалась в 62 % в основной и в 45,1 % в контрольной группе.

Всем больным проводилось хирургическое лечение, объем которого определялся локализацией и стадией процесса. По объему оперативного вмешательства пациентки в обеих группах также были сопоставимы (табл. 4). В большинстве случаев, а именно в 48,3% в основной и в 41,9% в контрольной группе, выполняли экстирпацию матки с придатками.

В периоперационном периоде контролировали состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы по уровню АКТГ, СТГ, кортизола, инсулина в плазме крови, уровню глюкозы крови и НОМА-IR по формуле: инсулин натощак×глюкоза натощак/22,5. Исследования проводили за сутки до операции, во время операции и на 1-е сут после операции. У больных обеих групп проводили установку эпидурального катетера на уровне Th₁₀-Th₁₂ для создания симпатического блока. По методике G. Niemi, H. Breivik и Е.С. Горобца проводили инфузию смеси лекарственных препаратов, состоящей из 47 мл 0,2 % раствора ропивакаина, 1 мл 0,01 % раствора адреналина и 2 мл 0,005% раствора фентанила со скоростью 15 мл/час с последующим (через 15 мин) уменьшением скорости введения до 5–7 мл/час [2, 11]. На операционном столе проводили дополнительную премедикацию фентанилом 1 мкг/кг внутривенно. После интубации трахеи в

Таблица 3

Распределение больных в сравниваемых группах по характеру сопутствующей патологии

Вид патологии	Основная группа (n=29)	Контрольная группа (n=31)
Ожирение I–III ст.	29 (100 %)	31 (100 %)
ГБ	21 (72,4 %)	23 (74,2 %)
СД II типа	19 (65,5 %)	21 (67,7 %)
Нарушение толерантности к глюкозе	4 (13,8 %)	5 (16,1 %)
Сердечно-сосудистая патология	18 (62 %)	22 (82,5 %)
Варикозная болезнь	21 (72,4 %)	16 (59,2 %)
Хронический бронхит, эмфизема легких	18 (62 %)	14 (45,1 %)
Хроническое нарушение мозгового кровообращения	9 (31 %)	12 (44,4 %)

Таблица 4

Распределение больных по объему оперативного вмешательства

Вид операции	Основная группа (n=29)	Контрольная группа (n=31)
Экстирпация матки с придатками	14 (48,3 %)	13 (41,9 %)
Расширенная экстирпация матки + лимфодиссекция	8 (27,6 %)	9 (29,05 %)
Экстирпация матки с придатками + резекция большого сальника	7 (24,1 %)	9 (29,05 %)

исследуемой группе проводили денитрогенизацию в течение 15 мин 100 % кислородом, затем фазу быстрого насыщения Хе 1,3–1,5 жизненной емкости легких (ЖЕЛ) до снижения концентрации кислорода в дыхательном контуре, равной 40 %. При нарастании концентрации Хе до 60 % устанавливался поток 250–400 мл в 1 мин для достижения устойчивого равновесия газов. При равновесии газов в соотношении Хе:О₂ (60:40) поток Хе снижался до 0–160 мл/мин, а в контур начинал подаваться кислород в дозе, равной физиологической потребности пациента, – 4 мл/кг/мин. У большинства пациентов на весь период анестезии устанавливали газоток О₂, равный 250–300 мл/мин, по методике Н.Е. Букова, В.Н. Потапова (2000) [1].

Анестезиологическое пособие в контрольной группе проводили на основе сочетанной анестезии севофлюраном 3–6 об. % (1 МАС) с продленной эпидуральной анестезией на уровне Th₁₀–Th₁₂ также по методике G. Niemi и H. Breivik, Е.С. Горобца. На операционном столе проводили дополнительную премедикацию фентанилом 1 мкг/кг внутривенно. После интубации трахеи проводили денитрогенизацию в течение 15 мин 100 % кислородом, затем устанавливали поток севофлюрана 3–6 об. %. В обеих группах вентиляция управлялась давлением (PCV), с 40 % FiO₂, РЕЕР 5, ДО 8–10 мл/кг IBW (идеальной массы тела). Гемодинамические параметры поддерживались в пределах 20 % дооперационных значений.

Статистический анализ был выполнен, используя программный пакет «STATISTIKA-6.0». Результаты считали значимыми при $p < 0,05$, используя анализ Манна–Уитни на непрерывные переменные и метод Фишера для категориальных переменных.

Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных установлено, что исходная гиперкортизолемиа в обеих группах не имела статистически достоверных различий и была достаточно высокой, что характерно для больных с метаболическим синдромом (табл. 5). Уровень СТГ до операции был пониженным у больных обеих групп, что также характерно для лиц с МС. Содержание АКТГ в обеих группах было выше нормы, что, возможно, было связано с эмоциональным напряжением пациенток перед операцией. Уровень инсулина был на верхней границе нормы в обеих группах.

Во время операции динамика изменения уровня АКТГ и кортизола у больных обеих групп характери-

зовалась закономерным увеличением их концентрации и превышала верхнюю границу нормы ($p < 0,05$). Однако в основной группе уровень кортизола на этапе операции был ниже на 15 % по сравнению с контрольной группой. Показатель СТГ при ксеноновой анестезии достоверно превышал исходный показатель и был выше, чем в группе анестезии севофаном, как во время операции (на 69 %), так и после ее окончания (на 52 %). На этапе операции уровень инсулина в основной группе был достоверно ниже дооперационных значений и составлял $25,4 \pm 0,15$ мМЕ/л. Изменения концентрации инсулина в послеоперационном периоде у больных обеих групп выходили за пределы физиологических значений, но достоверных различий не было. Таким образом, имеющаяся тенденция к повышению анаболических процессов при ксеноновой анестезии свидетельствует о лучшем сохранении защитных сил организма при использовании этого анестетика.

Динамика изменений гликемических показателей, основанная на оценке уровня сахара в крови и подсчете гомеостатической модели инсулинорезистентности НОМА-ИР, представлена в табл. 6. Кратковременное повышение индекса инсулинорезистентности в первые сутки после операции, вероятно, обусловлено такими факторами, как стрессовая реакция, наличие очага асептического воспаления и введение препаратов инсулина. До операции у больных обеих групп уровень глюкозы был выше нормы, в связи с имеющимся в анамнезе сахарным диабетом II типа или нарушением толерантности к глюкозе. Во время операции и в 1-е сут после операции уровень глюкозы крови в основной группе был ниже по сравнению с контрольной. У больных основной группы более низкие показатели уровня глюкозы и НОМА-ИР по сравнению с контрольной группой за счет эффектов ксеноновой анестезии (меньшее влияние на концентрацию кортизола и, как следствие, меньшая стимуляция глюконеогенеза) и блокады афферентных путей от места ЭДА до ЦНС и гипоталамо-гипофизарной системы и эфферентных путей к печени и мозговому веществу надпочечников.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что оба метода общей комбинированной анестезии обеспечивают полноценную защиту организма во время оперативного вмешательства. Однако при выполнении хирургического вмешательства у больных гинекологическим раком с МС

Таблица 5

Показатели гормонов у больных гинекологическим раком с МС исследуемой и контрольной групп в зависимости от вида анестезии

Показатель	Группа	До операции	Во время операции	После операции
Кортизол, нмоль/л	Хе	641,3 ± 31,5	734 ± 98,7*#	850,5 ± 34,4*
	Се	657,8 ± 43,7	859,4 ± 78,3*	786,4 ± 65,3*
Инсулин мМЕ/л	Хе	28,9 ± 0,17	25,4 ± 0,15*	29,67 ± 0,6
	Се	27,5 ± 0,5	26,3 ± 0,1	30,24 ± 0,7
АКТГ, пг/мл	Хе	83,4 ± 1,8	82,1 ± 1,6	81,3 ± 1,7
	Се	93,4 ± 1,1	92,1 ± 1,5	90,2 ± 1,5
СТГ, мЕд/л	Хе	0,29 ± 0,52	0,71 ± 0,42*#	0,78 ± 2,0*#
	Се	0,27 ± 0,4	0,22 ± 0,51*	0,46 ± 0,77*

Примечание: Хе – ксенон; Се – севоран; * – различия статистически значимы по сравнению с показателями до операции ($p < 0,05$); # – различия статистически значимы по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,05$).

Таблица 6

Уровень гликемических показателей у больных в сравниваемых группах в периоперационном периоде

Показатель	Группа	До операции	Во время операции	После операции
Глюкоза крови, ммоль/л	Хе	6,8 ± 0,3	6,9 ± 0,4*#	7,0 ± 0,9#
	Се	7,1 ± 0,2	7,7 ± 0,2	9,4 ± 0,5
НОМА-IR	Хе	8,73 ± 0,8	7,79 ± 0,7#	9,2 ± 0,91#
	Се	8,67 ± 0,74	9,0 ± 0,75	12,6 ± 1,02

Примечание: Хе – ксенон; Се – севоран; * – различия статистически значимы по сравнению с показателями до операции ($p < 0,05$); # – различия статистически значимы по сравнению с показателями в контрольной группе ($p < 0,05$).

ксеноновая анестезия позволила обеспечить более высокий уровень защиты. Применение низкочастотной анестезии ксеноном с продленной эпидуральной анестезией позволяет поддерживать уровень глюкозы крови и инсулина стабильным весь периоперационный период, благодаря отсутствию влияния ксенона на углеводный обмен и положительным свойствам ЭДА за счет блокады афферентной импульсации из операционной раны и эфферентного ответа из ЦНС с соответствующим снижением эндокринно-метаболических реакций и рефлексов в автономной нервной системе.

ЛИТЕРАТУРА

- Буров Н.Е., Потапов В.Н., Макеев Г.Н. Ксенон в анестезиологии. Клинико-экспериментальные исследования. М.: Пульс, 2000. 300 с.
- Горобец Е.С. Избранные лекции по регионарной анестезии и лечению послеоперационной боли. Петрозаводск, 2009. С. 247–158.
- Дудченко М.А. Метаболическая болезнь-синдром. Хирургические и консервативные аспекты. Полтава, 2009. 192 с.
- Задонченко В.С., Адашева Т. В., Демичева О.Ю. и др. Метаболический синдром: терапевтические возможности и перспективы // Consilium medicum. 2005. № 9. С. 725–733.
- Писарева Л.Ф., Одинцова И.Н., Ананина О.А. и др. Гормональный статус женщин различных национальностей региона Сибири и

Дальнего Востока // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 2 (44). С. 5–10.

6. Рацупкин А.Б., Буров Н.Е. Низкочастотная ксеноновая анестезия у хирургических больных с гипертонической болезнью // Анестезиология и реаниматология. 2011. № 2. С. 4–10.

7. Эпштейн С.Л., Сторожев В.Ю., Азарова Т.М. и др. Грудная эпидуральная анестезия и аналгезия нарпином в периоперационном периоде у больных с морбидным ожирением // Вестник интенсивной терапии. 2005. № 4. С. 52–58.

8. Bellamy M., Struys M. Anaesthesia for the overweight and obese patient. Oxford University Press, 2007. 108 p.

9. Desborough J.P. The stress response to trauma and surgery // Br. J. Anaesth. 2000. Vol. 85 (1). P. 109–117.

10. Machado L.J.C., Marubayashi U., Reis A.M. et al. Effect of angiotensin II on the hyperglycemic response to hemorrhage in adreno-demedullated and guanethidine-treated rats // Regulatory Peptides. 1995. Vol. 60. P. 69–77.

11. Niemi G., Breivik H. Minimal effective concentration of epinephrine a low concentration thoracic epidural analgesic infusion of bupivacaine, fentanyl and epinephrine after major surgery // Acta Anesth. Scand. 2003. Vol. 47. P. 1–12.

12. Reis F.M., Ribeiro-de-Oliveira A., Machado L.J.C. et al. Plasma prolactin and glucose alterations induced by surgical stress: a single or dual response // Exp. Physiol. 1998. Vol. 83. P. 1–10.

13. Sharmeen L., Bellamy M.C. Anaesthesia and morbid obesity. Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain. 2008. Vol. 8. P. 151–156.

14. Waurick R., Van Aken H. Update in thoracic epidural anaesthesia // Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. 2005. Vol. 19. P. 201–213.

Поступила 11.07.12

СИБИРСКИЙ ОНКОЛОГИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ. 2012. № 6 (54)