

**Танатаров Саят Замамбекович**

**АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ РАСШИРЕННЫХ  
ХИРУРГИЧЕСКИХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ  
БОЛЬНЫХ**

**Автореферат**

**диссертации на соискание ученой степени доктора медицинских наук**

**14.01.20 – анестезиология и реаниматология**

**Душанбе 2019**

Работа выполнена в Некоммерческом акционерном обществе «Медицинский университет Семей»

Научный консультант: доктор медицинских наук, профессор  
**Неймарк Михаил Израилевич**

Официальные оппоненты: **Глушенко Владимир Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий научным отделением анестезиологии, реаниматологии и алгологии ФГБУ НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова Министерства здравоохранения РФ  
**Шапвалов Константин Геннадьевич** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Читинской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения РФ  
**Шень Наталья Петровна** – доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Тюменского государственного медицинского университета Министерства здравоохранения РФ

Ведущая организация: Московский Научно-Исследовательский Онкологический Институт им. П.А.Герцена Министерства здравоохранения РФ

Защита состоится «\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 года в \_\_ часов на заседании диссертационного совета Д 737.006.03 при ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» по адресу: 734026, г. Душанбе, ул. И. Сомони, 59.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГОУ «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан» и авторефератом на сайтах [www.ipovszrt.tj](http://www.ipovszrt.tj) и [www.vak.ed.gov.ru](http://www.vak.ed.gov.ru)

Автореферат разослан “\_\_” \_\_\_\_\_ 2019 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
кандидат медицинских наук, доцент

Хамидов Джуро Бутаевич

## Общая характеристика работы

**Актуальность проблемы.** Развитие современной онкологии базируется в значительной степени на совершенствовании хирургических техник. В то же время, анестезия в настоящее время – неотъемлемая часть оперативного лечения. Ее развитие во многом определяет возможности хирургии. Действительно, при все усложняющихся оперативных вмешательствах, сопряженных с большим объемом травмирования различных тканей, только высокоэффективная и безопасная анестезия обеспечивает достижение хороших результатов [Sessler D.I., 2008; Grandhi R.K., 2017]. Особенно объемными и сопряженными с выраженным травмированием являются хирургические вмешательства на органах грудной и брюшной полости [Гулшанова С.Ф., 2015; Cheng G.S., Ifeld V.M., 2016]. С другой стороны, опухоли именно этих локализаций чаще всего выявляются на поздних стадиях, что также определяет большой объем вмешательств [Максимов М.О., 2017; Biskup E. et al., 2017].

Кроме того, эти злокачественные новообразования встречаются чаще у лиц пожилого и старческого возраста, что также предъявляет особые требования к безопасности анестезиологических пособий [Zieger J., Häberle H.A., 2017].

Ведущую роль в обеспечении онкологических операций играет именно анестезия. Однако она привносит дополнительный риск поражений сердечно-сосудистой и дыхательной системы [Jínek T. et al, 2018; Pang Q.Y. et al, 2018]. Применение адекватного анестезиологического пособия в онкологии представляет собой искусство, требующее тонкого баланса между необходимостью достижения продолжительной эффективной анестезии и максимальной безопасности [Розенко Д.А. и соавт, 2016.].

Длительная анестезия, согласно современным подходам, применяющимся в большинстве развитых стран мира, базируется на использовании ингаляционных анестетиков [Brioni J.D. et al., 2017]. Однако существуют и дополнительные аспекты, определяющие существенные различия общей и онкохирургической практики. Требования безопасности оказываются в последнем случае куда более жесткими, поскольку организм онкологического больного практически во всех случаях ослаблен в результате развития новообразования, а также предоперационного применения методов противоопухолевого лечения [Pérez-González O. et al., 2017]. Экономический

фактор нельзя не учитывать при разработке подходов к совершенствованию анестезии. Одним из вариантов снижения расхода анестетика может явиться проведение анестезии низким потоком [Doger C. et al., 2016].

Другим путем решения этой проблемы может быть использование комбинированных подходов, включающих использование средств для анестезии в невысоких дозировках, что уменьшает опасность развития осложнений, но в совокупности обеспечивает все требуемые компоненты анестезии [Siniscalchi A. et al., 2015]. Важным аспектом онкологической практики является влияние анестезии на иммунную систему организма, поскольку именно ее функциональное состояние во многом определяет выживаемость пациентов [Cho J.S. et al., 2017]. В настоящее время большое значение при проведении хирургического лечения придается состоянию сосудистого эндотелия, однако в онкохирургической практике и при осуществлении анестезиологического пособия этот фактор практически не учитывается [O’Riain SC et al., 2005]. Осуществление периоперационной анальгезии также занимает существенное место в структуре анестезиологического пособия у больных со злокачественными новообразованиями [Bos E.M.E. et al., 2017]. Длительное использование наркотических анальгетиков и применение больших доз в настоящее время считается нежелательным [Cheng G.S., Pfeld V.M., 2016].

В повседневной практике онкологической службы анестезиологам-реаниматологам приходится сталкиваться еще с одним фактором, негативно влияющим на результаты лечения больных со злокачественными новообразованиями – кахексией. Чаще всего данное осложнение развивается при опухолях органов желудочно-кишечного тракта [Chen W., 2014].

Таким образом, целый ряд принципиальных позиций, касающихся периоперационного ведения онкологических больных, остается дискуссионным, не до конца выясненным и нередко противоречивым. В нашей работе предпринята попытка внести ясность в некоторые вышеуказанные вопросы.

**Цель исследования:** Улучшение результатов хирургического лечения онкологических больных посредством совершенствования анестезиологического обеспечения расширенных вмешательств на органах желудочно-кишечного тракта.

### **Задачи исследования:**

1. В эксперименте обосновать эффективность и безопасность использования малых концентраций изофлюорана в закрытом контуре.
2. Провести сравнительную оценку адекватности и управляемости различных способов анестезии (ТВВА, ингаляционная анестезия, комбинированная внутривенно-ингаляционная анестезия и сочетание ингаляционной анестезии и эпидуральной блокады) при проведении радикальных хирургических вмешательств при злокачественных новообразованиях.
3. Провести сравнительную оценку влияния различных методов анестезии на центральную гемодинамику, показатели газового состава крови, содержание глюкозы и кортизола, параметры вегетативной регуляции, диурез в ходе оперативного вмешательства.
4. Исследовать влияние различных методов анестезии на состояние иммунной системы и сосудистого эндотелия у онкологических больных в периоперационном и послеоперационном периоде.
5. Оценить эффективность упреждающей анальгезии парацетамолом в купировании послеоперационного болевого синдрома у онкологических больных.
6. Оценить результаты применения раннего энтерального питания у больных, подвергавшихся расширенным операциям по поводу злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта.
7. Проанализировать ранние и отдаленные результаты хирургического лечения онкологических заболеваний ЖКТ при использовании различных вариантов анестезии и послеоперационного ведения.

### **Научная новизна**

В эксперименте на животных впервые доказана безвредность для паренхиматозных органов длительной экспозиции малых концентраций изофлюорана в условиях закрытого контура и применения основного поглотителя CO<sub>2</sub> (натронная известь). Проведен сравнительный анализ течения интраоперационного периода у онкологических больных в зависимости от вариантов использованных анестезиологических пособий. Определено отсутствие существенных различий по основным функцио-

нальным параметрам, характеризующим адекватность и безопасность анестезиологического пособия, между ингаляционной, комбинированной и сочетанной анестезиями, включающими применение внутривенного анестетика, ингаляции изофлюрана и севофлюрана в режиме ultraminimal flow и эпидуральную блокаду. Доказано, что для сочетанной методики характерны стабильные показатели центральной гемодинамики, газов крови и КОС на всех этапах операции. В отличие от других применяемых методов анестезии, она обеспечивала оптимальные значения ряда функциональных параметров организма (уровень кортизола, градиент центральной и периферической температур). Впервые проведена сравнительная оценка влияния различных способов анестезии на состояние иммунной системы в послеоперационном периоде. Установлено, что любой вариант анестезиологического пособия усугубляет исходные нарушения иммунной системы, свойственные онкологическим больным. Определены преимущества сочетанной анестезии, заключающиеся в более быстром повышении показателей клеточного звена иммунитета и нормализации цитокинового баланса в послеоперационном периоде по сравнению с другими методиками. Установлено, что упреждающая интраоперационная анальгезия в послеоперационном периоде обеспечивает существенное повышение качества обезболивания и снижение потребности в использовании наркотических анальгетиков. Обоснована целесообразность клинического применения нутритивной поддержки, заключающейся в раннем энтеральном питании с помощью зонда разработанной конструкции и применения современных питательных смесей. Обнаружено позитивное влияние данного метода на физиологию пищеварения и параметры нутритивного статуса больных. Сделано заключение, что применение комплекса разработанных мероприятий обеспечивает улучшение результатов лечения онкологических больных.

### **Практическая значимость**

На основании проведенных экспериментальных исследований обоснована возможность проведения ингаляционной анестезии изофлюраном или севофлюраном по закрытому контуру в режиме ultraminimal flow.

Полученные в работе результаты позволили доказать целесообразность применения при оперативном лечении больных со злокачественными новообразованиями

органов пищеварения сочетанной анестезии, предусматривающей совмещение ингаляционной анестезии с эпидуральной блокадой. Данный вариант анестезиологического пособия, по нашим данным, можно рассматривать в качестве метода выбора анестезии у онкологических больных. В качестве альтернативного варианта при наличии противопоказаний к выполнению эпидуральной блокады можно рекомендовать комбинированную методику, совмещающую внутривенную и ингаляционную анестезии. Определенное в результате исследования снижение негативного влияния оперативного вмешательства и анестезии на состояние иммунной системы за счет применения сочетанной методики имеет существенное практическое значение для профилактики ранних послеоперационных осложнений у онкологических больных. Доказано, что использование в интраоперационном периоде растворимого парацетамола позволяет уменьшить выраженность послеоперационного болевого синдрома и снизить потребность в наркотических анальгетиках для его купирования. Установлено, что применение разработанного способа раннего энтерального питания у оперированных больных со злокачественными новообразованиями органов верхнего отдела ЖКТ является безопасным, эффективным и экономически выгодным подходом к их реабилитации, что подтверждается позитивной динамикой физиологических показателей нутритивного гомеостаза и ранней нормализацией функционирования ЖКТ.

Обосновано, что внедрение в практику модифицированных методов анестезии, упреждающей анальгезии и нутритивной поддержки обеспечило снижение частоты послеоперационных осложнений, повысило 3-х и 5-ти летнюю общую и безрецидивную выживаемость по сравнению с рутинной методикой периоперационного ведения онкологических больных.

#### **Основные положения, выносимые на защиту:**

1. Морфологические и функциональные исследования, проведенные в эксперименте на крысах, продемонстрировали безвредность для паренхиматозных органов длительной и сверхдлительной экспозиции изофлюрана в условиях закрытого контура.

2. Интраоперационный BIS-мониторинг показал адекватность всех использованных в работе анестезиологических методик при выполнении расширенных операций на органах ЖКТ. При этом наиболее оптимальные показатели адекватности и управляемости анестезии получены при использовании сочетанной методики.

3. При использовании комбинированной и сочетанной методик получены наиболее стабильные показатели центральной гемодинамики, газов крови и КОС в процессе операции. Они в большей степени, чем остальные технологии, способствовали адекватному контролю ряда функциональных параметров организма (уровень кортизола, градиент центральной и периферической температур).

4. Все примененные методики усугубляли нарушения иммунитета, имевшиеся у онкологических больных. Однако, в наименьшей степени повышение уровня цитокинов, угнетение клеточного иммунитета и активация фагоцитоза в послеоперационном периоде происходило у больных, оперированных в условиях сочетанной анестезии.

5. Упреждающая анальгезия парацетамолом оказала благотворное влияние на течение раннего послеоперационного периода в виде снижения выраженности болевого синдрома и уменьшения потребности в наркотических анальгетиках.

6. Назначение онкологическим больным в послеоперационном периоде раннего энтерального питания посредством оригинальной методики позволяет улучшить нутритивный статус и ряд физиологических параметров организма.

7. Внедрение в практику хирургического лечения онкологических заболеваний органов ЖКТ комбинированной и сочетанной анестезии обеспечило снижение частоты послеоперационных осложнений по сравнению с ТВВА, а также способствовало увеличению 3-х и 5-ти летней общей и безрецидивной выживаемости больных.

8. Совокупность достоинств, свойственных сочетанной методике, позволяет ее считать методом выбора анестезии в онкологической гастроэнтерологии в качестве альтернативной технологии может выступать сочетанная анестезия.

**Личный вклад соискателя:**

Соискатель в сотрудничестве с научным консультантом участвовал в разработке направления, методологического обеспечения исследовательской работы. Весь



основной объем исследований, включая определение параметров течения анестезии и послеоперационного периода, выполнен соискателем самостоятельно с привлечением для осуществления лабораторных анализов соответствующих подразделений клинических баз. Обработка полученных клинических и параклинических материалов, подготовка их для статистического анализа и его выполнение осуществлены соискателем. Научный анализ полученных данных осуществлен соискателем в сотрудничестве с научным консультантом. Написание работы, подготовка основных научных публикаций осуществлены соискателем лично.

### **Публикации по теме диссертации:**

По теме диссертационной работы опубликовано 67 статей и тезисов, в том числе 16 – в изданиях, рекомендованных ВАК РФ для публикации основных результатов диссертаций. Получено 4 патента Республики Казахстан.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация состоит из введения, 7 разделов, заключения, выводов и практических рекомендаций, списка литературы, включающего 340 наименований. Текст изложен на 240 страницах, содержит 64 таблицы, 18 рисунков и диаграмм.

## **ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ**

### **2 Материалы и методы исследования**

Исследование проведено в период 2010-2016 гг. на базе Регионального онкологического диспансера (РОД) г.Семей, Государственного медицинского университета (ГМУ) г.Семей с использованием диагностических ресурсов Клинического центра ГМУ г.Семей и Консультативно-диагностического центра г.Семей в соответствии с Протоколом, утвержденным на заседании Ученого совета СГМА от 20.05.2008 г.

Всего обследовано 438 больных, подвергавшихся оперативному лечению по поводу онкологических заболеваний органов ЖКТ. Течение интраоперационного периода было анализировано у всех 438 пациентов, а послеоперационного периода – у 158 больных.

Критерии включения в исследование: возраст (40-69 полных лет); наличие клинически и морфологически верифицированного диагноза злокачественного новооб-

разования органов брюшной полости; проведение радикального оперативного вмешательства в запланированном объеме, выполненного в условиях общей анестезии продолжительностью не менее 2 часов; наличие информированного согласия (в письменном виде) на участие в исследовании и проведение анестезии избранным методом. Критерии исключения из исследования: наличие тяжелых сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации, выраженной кахексии, тяжелых степеней белковой недостаточности (массивный асцит, гидроторакс); прекращение оперативного вмешательства на его ранней стадии ввиду интраоперационной диагностики неоперабельности новообразования; неполнота обследования пациента; отказ пациента от участия в исследовании на любом этапе.

Распределение обследованных по нозологии: рак желудка (РЖ) – 320 пациентов; рак головки поджелудочной железы (РГПЖ) – 66; рак толстой кишки (РТК, исключая терминальный отдел) – 52 больных. Лишь 3,1% пациентов с РЖ было выявлено и оперировано в I клинической стадии заболевания, и только 1/3 – во II клинической стадии. Больные РГПЖ и РТК все были оперированы во II и III клинической стадии.

Больные поступали в стационар в возрасте от 40 до 70 лет (средний возраст –  $61,7 \pm 2,0$  года). Соотношение мужчины: женщины составило 295: 143 (67,4% и 32,6% соответственно).

Включенные в исследование пациенты не являлись специально подобранными по тяжести общего состояния, формы заболевания и хирургической тактики. Они имели типичные клинические проявления соответствующих стадий онкологических заболеваний ЖКТ, и им были выполнены принятые в современной онкохирургии и рекомендованные в рамках действующих национальных Протоколов оперативные вмешательства (при РЖ: гастрэктомия – 239; субтотальная резекция желудка по Бильрот II – 63; проксимальная резекция желудка – 18; при РГПЖ; панкреатодуоденальная резекция – 49; корпокаудальная резекция – 17; при РТК: резекция поперечно-ободочной кишки – 8; гемиколонэктомия слева – 21; гемиколонэктомия справа – 23). Во всех случаях оперативные вмешательства сопровождалась лимфодиссекцией соответственно степени диссеминации злокачественного новообразо-

вания, т.е., согласно принятым подходам, требующим повышать степень выявленной пре- и интраоперационной диссеминации на 1 уровень.

Рандомизация больных осуществлялась на этапе планирования операции. В результате число пациентов, включенных в группы в зависимости от анестезии, оказалось неодинаковым, но вероятность попадания пациента в ту или иную группу не различалась.

Были использованы 4 варианта анестезии: тотальная внутривенная анестезия пропофолом (ТВВА) – у 75 пациентов; ингаляционная анестезия изофлюраном или севофлюраном – у 141 больного; комбинированная анестезия (изофлюран или севофлюран в режиме ультраминимальных доз и пропофол) – 166 пациентов и сочетанная анестезия изофлюраном с эпидуральной блокадой – 106 больных.

Сравниваемые группы больных сопоставимы по 6 существенным объективным признакам (возраст, пол, новообразования, объем проведенного оперативного вмешательства, сопутствующие заболевания, оценка по шкале ASA-анестезиологическая оценка физического состояния больных перед хирургическим вмешательством, т.е. их можно признать репрезентативными, а выявленные закономерности объективными.

Превентивное послеоперационное обезболивание проведено у 45 пациентов, оперированных по поводу рака желудка из группы сочетанной анестезии. Группу сравнения для них составили 43 больных из той же категории, репрезентативные по полу, возрасту и объему оперативного вмешательства.

Анализ течения послеоперационного периода в зависимости от его ведения осуществлен в двух группах больных РЖ общей численностью 158 человек (80 – в основной группе и 78 – в группе сравнения). В группе сравнения проводилось стандартное для клиники послеоперационное ведение, в основной группе ведение осуществлялось с использованием разработанных технологий. Не было различий между группами по возрастному-половому составу, стадии новообразования, объему проведенных оперативных вмешательств, показателям анестезиологического и операционного риска, а также использованному анестезиологическому пособию.

**Экспериментальное исследование** проводилось на 40 десятидневных, белых беспородных крысах, самцах, массой от 190 до 220 г. (средняя масса  $201 \pm 7$  г). Эксперимент был рассмотрен и утверждён Этическим комитетом Государственного медицинского университета г. Семей, Казахстан (Протокол №3 от 11.03.2011 г.). Проведение экспериментов на животных и выведение животных из эксперимента проводились в соответствии с «Правилами проведения доклинических, медико-биологических экспериментов и клинических испытаний в Республике Казахстан» МЗ РК от 25 июля 2007 года №442. Животных содержали в виварии научно-исследовательской лаборатории ГМУ г. Семей со свободным доступом к основной диете и водопроводной воде и кормили сбалансированным кормом, специально предназначенным для лабораторных животных. Всего было проведено 3 серий экспериментов с использованием в каждой 10 животных, 10 вошли в контрольную группу.

#### **Методы исследования**

Глубина анестезии оценивалась путем определения BIS-индекса на аппарате A2000XP (Aspect Medical Systems).

При эхокардиографическом исследовании (ЭхоКГ) на аппарате Acuson 128XP/4m анализировались: конечный диастолический и систолический размеры (КДР и КСР) и объемы (КДО, КСО), фракция выброса (ФВ), фракция сокращения ( $\Delta S$ ), общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС).

Содержание глюкозы в периферической крови определялось на аппаратах ChimWell (Австрия) и ExpressPlus (Япония).  $pO_2$ ,  $pCO_2$  и pH артериальной крови определялись на газоанализаторе MEDICA Easy Stat (США). Для определения содержания  $CO_2$  в выдыхаемом воздухе ( $petCO_2$ ) использовали комплекс мониторинга состояния пациента «МИТАР-01 Р-Д» (РФ). Содержание кортизола в крови определяли иммунофлюоресцентным методом на анализаторе BIORAD.

Определение показателя баланса симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы (индекс напряжения – ИН) осуществлялось на мониторе «МИТАР-01 Р-Д» (РФ).

Содержание в крови иммунорегуляторных цитокинов (фактор некроза опухоли  $\alpha$  — ФНО- $\alpha$ , интерлейкины ИЛ-2, -10, -12) исследовано методом иммунофлюоресценции с использованием готовых наборов CytElisa™. Для исследования клеточного звена системы иммунитета определялись следующие кластеры лимфоцитов с использованием диагностикумов: CD3+ (Beckman Coulter, №A07746); CD3+CD4+ (№A07750); CD3+CD8+ (№A07757); CD3-CD56+CD16+ (№A07735); CD3+CD56+CD16+ (№A07415); CD19+ (№ 6603859); CD3+CD25+ (№IM3486U); CD3+HLA-DR+ (№ A07737); CD3+CD69+ - (№IM2656); CD95+ (№ IM1504). Содержание фагоцитирующих полинуклеаров определяли по методике Е.А.Кост и М.И.Стенко. В качестве фагоцитируемого материала использовали латекс. Поглотительную способность клеток оценивали по двум показателям: проценту фагоцитоза, то есть по количеству фагоцитировавших клеток на 100 нейтрофилов, и по фагоцитарному числу (ФЧ). Тест с нитросиним тетразолием (НСТ-тест) проводили по методу Нагоева Б.С., 2000.

Исследование метаболитов NO в крови осуществляли по методике Na-varro J.A., Molina J.A., 1993 в модификации Карпюк В.Б. и соавт., 1998. Изменения диаметра плечевой артерии при проведении пробы с реактивной гиперемией (эндотелийзависимая реакция) осуществляли на УЗД-аппарате ACUSON 128 (США), с использованием линейного датчика с фазированной решеткой с частотой 7 МГц. Количественное определение циркулирующих (десквамированных) эндотелиоцитов в крови проводили по методу Hladovec J. et al, 1978.

У экспериментальных животных морфологическому анализу подвергались ткани печени и почек. Иммунологические исследования в эксперименте включали определения интерлейкинов (ФНО $\alpha$ , ИЛ-2, ИЛ-6, ИЛ-10) и лейкоцитов различных кластеров дифференцировки (общих, CD3+, CD4+, CD8+, CD19+, CD95+), а также ИТМЛ с использованием методов, аналогичных использованным у больных.

При проведении статистического анализа использованы параметрические и непараметрические методы. Непрерывные величины представлены в виде средних арифметических значений и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). Сравнение количественных признаков проводилось с помощью критерия Стьюдента, для непрерывных пере-

менных – парного критерия Стьюдента. При отсутствии соответствия числовых рядов критериям применимости критерия Стьюдента использовали непараметрический метод (Манна-Уитни в независимых группах или Вилкоксона для динамики показателей в одной группе). Оценка связи качественных признаков по величине инерции и оценка значимости этой связи по критерию  $\chi^2$ . В качестве граничного показателя статистической значимости принимали  $p < 0,05$ .

### **Методы анестезии и послеоперационного ведения**

*Тотальная внутривенная анестезия пропофолом.* После стандартной премедикации (атропин 0,1% – 0,7-1,0 мл, промедол 2,0% – 1,0 мл, димедрол 1,0% – 1,0 мл) больного доставляли в операционную. Вводная анестезия осуществлялась пропофолом в виде медленной внутривенной болюсной инъекции, с интервалом 10 секунд в дозе 1,5-2,5 мг/кг массы тела. После интубаций трахеи больного переводили на ИВЛ. На этапах вводного и основного наркозов миорелаксацию проводили дитилином и ардуаном в стандартных дозировках. Для обеспечения анестезии пропофол вводили шприцевым насосом SEP-10S в дозе 10 мг/кг массы тела в 1 час (50-60 мл/час). Центральная анальгезия поддерживалась введением наркотических доз фентанила 3,5-4,5 мкг/кг.

*Ингаляционная анестезия.* После стандартной премедикации больного доставляли в операционную. Вводную анестезию осуществляли пропофолом, в виде медленной внутривенной болюсной инъекцией, с интервалом 10 секунд в дозе 1,5-2,5 мг/кг массы тела. После интубации трахеи подключали ингаляцию изофлюорана или севофлюорана в дозе 0,4-0,7%. На этапах вводной и основной анестезии миорелаксацию проводили дитилином и ардуаном. Центральная анальгезия поддерживалась введением субнаркотических доз фентанила (2,5-3,5 мкг/кг). Для поддержания хирургической стадии анестезии осуществлялась ингаляция паров изофлюорана (форан) в дозе 1,0-1,5 об.% (у 75 пациентов) или севофлюорана (севоран) в дозе 1,5-2,0 об.% (у 66 пациентов) и кислорода (50% во вдыхаемой смеси).

*Комбинированная анестезия.* После стандартной премедикации больного доставляли в операционную. Вводную анестезию осуществляли пропофолом, в виде медленной внутривенной болюсной инъекции с интервалом 10 секунд в дозе 1,5-2,5

мг/кг массы тела. Для достижения хирургической стадии анестезии пропофол вводили шприцевым насосом SEP-10S в дозе 5 мг/кг массы тела в 1 ч. Одновременно осуществлялась ингаляция паров изофлюрана (форан, 65 больных) или севофлюрана (севоран, 51 пациент) в закрытом контуре в дозе 0,3-0,5об.% и кислорода (50% во вдыхаемой смеси). Центральная анальгезия поддерживалась введением субнаркологических доз фентанила (2,0-2,5 мкг/кг). На этапах вводного и основного наркозов миорелаксацию проводили дитилином и ардуаном.

*Сочетанная анестезия.* После стандартной премедикации больного доставляли в операционную. Вводную анестезию осуществляли пропофолом, в виде медленной внутривенной болюсной инъекции с интервалом 10 секунд в дозе 1,5-2,5 мг/кг массы тела. Для поддержания хирургической стадии анестезии осуществлялась ингаляция паров изофлюрана в дозе 0,5-1,0 об.% и кислорода (50% во вдыхаемой смеси). Для обеспечения анальгезии в эпидуральное пространство одновременно вводили 2% лидокаин в общей дозе 200 мг затем вторым шприцевым насосом SEP - 10S остальные 100-200 мг в дозе 10-20 мл/ч. для поддержания хирургической стадии анестезии и послеоперационной анальгезии. Для обеспечения общей анальгезии осуществляли внутривенное введение парацетамола в дозе 1,0-1,5 г со скоростью 10–15 мл/ч.

*Анальгезия парацетамолом.* Центральную анальгезию поддерживали внутривенным введением парацетамола в дозе 1,0-1,5 г со скоростью 10–15 мл/ч.

*Методика раннего энтерального питания.* В первый день после операции осуществлялся лаваж кишечника через зонд посредством введения мономерно-солевого раствора. В качестве средств для раннего энтерального питания была использована сбалансированная питательная смесь, вводимая внутрикишечно через зонд. Для осуществления энтерального питания применен зонд оригинальной конструкции.

Зонд состоит из двух трубок разного диаметра с отверстиями и металлического гибкого проводника. Внешняя трубка полимерная, диаметром 6 мм. Имеет на дистальном конце боковые отверстия. Внутренняя трубка из прозрачного полиуретана диаметром 2,8 мм с мягкой оливой на конце плотно прилегает к просвету внешней трубки, на дистальном конце имеет отверстия. Внутри расположен металлический гибкий проводник. Во время оперативного вмешательства интраназальный зонд

проводится через пищевод и, под пальпаторным контролем оперирующего хирурга, вводится непосредственно в пищеводно-тонкокишечный анастомоз и далее по отводящей петле тонкой кишки за Брауновское соустье до 20 см дистальнее анастомоза.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **3 Экспериментальная оценка безопасности ингаляционной анестезии малыми концентрациями изофлюорана в закрытом контуре**

Исходя из концепции настоящего исследования, предусматривающей минимизацию анестезиологического риска у онкологических больных, нами было проведено экспериментальное изучение длительного применения изофлюорана у крыс. Нами наблюдалась 100% выживаемость экспериментальных животных.

Не было значимых различий по основным биохимическим показателям крови у экспериментальных животных ни в один из сроков обследования. Отмечалось лишь кратковременное и незначительное снижение содержания белка в крови за счет альбуминовой фракции с одновременным, но столь же незначительным повышением концентрации мочевины и креатинина.

Также не было зарегистрировано существенных изменений показателей суточного диуреза, повышения экскреции белка и изменений экскреции креатинина, что полностью исключает формирование почечной недостаточности в результате длительного воздействия анестетиков.

Кроме того, на протяжении всего периода исследования не было выявлено признаков острых воспалительных процессов, снижения иммунологических показателей. Так, наблюдалась только тенденция к росту содержания цитокинов ФНО $\alpha$  и ИЛ-10, наиболее выраженная при проведении ингаляционной анестезии в течение 10 часов. Не имело различий с контролем общее содержание лимфоцитов исследованных кластеров дифференцировки. Была выявлена лишь тенденция к снижению абсолютного и относительного числа CD8 $^{+}$  клеток и рост CD19 $^{+}$ .

Результаты морфологического исследования тканей печени и почек животных, проведенного через 10 суток, свидетельствуют об отсутствии патологических изменений. Доказанная безопасность применения фторсодержащего ингаляционного



анестетика в сниженных концентрациях в условиях закрытого контура у крыс определила нашу уверенность в отсутствии негативных эффектов у человека.

#### **4 Влияние различных методов анестезии на функциональные параметры организма в процессе оперативного вмешательства**

Общие принципы проведения вводной анестезии обуславливали практически равную степень снижения BIS-индекса на данном этапе обследования. Однако в дальнейшем, на фоне ТВВА отмечалось постепенное снижение показателя во время основного этапа вмешательства – менее 40, что является негативным эффектом анестезии. Напротив, при применении сбалансированной анестезии ингаляционными анестетиками и эпидуральной блокадой удалось добиться стабильного уровня BIS-индекса в пределах 45-55, т.е., оптимального по современным представлениям. Отмечался также более значительный рост величины BIS-индекса на этапе выхода из анестезии при использовании ингаляционных препаратов по сравнению с ТВВА.

Проведенные исследования показали, что при всех вариантах анестезии при условии правильного выполнения технологии ее проведения обеспечивается адекватность. Однако, наиболее стабильные параметры, характеризующие глубину анестезии и ее наилучшая управляемость достигается при сочетанном применении ингаляционной анестезии и эпидуральной блокады.

Показатель среднего гемодинамического АД снижался в процессе анестезии и оперативного вмешательства во всех группах. Однако при применении ТВВА степень этого снижения была более значительной, чем в случаях использования ингаляционной, комбинированной и сочетанной анестезии, особенно на основном этапе операции. В то же время, не было выявлено различий средних значений АД между группами, где применена ингаляционная, комбинированная и сочетанная анестезии. При применении ТВВА степень снижения ФВ относительно исходного уровня оказалась большей, чем при использовании ингаляционной, сочетанной и комбинированной анестезии. При этом наиболее значимый уровень различий был выявлен в начале и при осуществлении основного этапа оперативного вмешательства. Величина СИ закономерно снижалась в ходе оперативного вмешательства, однако наиболее низкие величины этого показателя на основном этапе операции были определены

при ТВВА. Кроме того, для этого метода были характерны наиболее быстрые перепады показателя в течение анестезии, что является неоптимальным вариантом реакции организма и повышает риск осложнений. Наиболее «гладкие» изменения средних значений показателя получены при ингаляционной и комбинированной анестезии.

Проведенные исследования показали, что наиболее существенные гемодинамические сдвиги происходили при использовании ТВВА по сравнению с ингаляционной, сочетанной и комбинированной анестезией. Они проявлялись на основных этапах операции снижением АД и ФВ, что у больных с сердечно-сосудистой патологией может служить фактором риска опасных осложнений.

Данные, характеризующие динамику кислотно-основного состояния крови и ее газового состава, в процессе проведения оперативного вмешательства в целом находились на адекватном уровне.

Полученные данные свидетельствуют о наличии роста содержания кортизола во всех группах обследованных больных на всех этапах оперативного лечения. Наиболее значительным это повышение было при применении ТВВА. При использовании сочетанной анестезии показатели концентрации кортизола были наименьшими по сравнению с другими группами на протяжении всего оперативного вмешательства от начала основного этапа операции до момента ее завершения.

В качестве параметра оценки состояния вегетативной нервной системы был использован индекс напряжения (ИН). Динамика данного показателя была сходной во всех выделенных группах. Значимых различий в обследованных группах больных выявлено не было. Это свидетельствует о том, что примененные методы анестезии надежно блокировали активность симпатического отдела на наиболее травматичных этапах операции.

На всех этапах исследования температурный градиент был наименьшим при проведении сочетанной анестезии, несмотря на вазоплегический эффект эпидуральной анестезии, обуславливающий увеличение теплоотдачи. Это свидетельствовало о высоком уровне защиты организма от хирургического стресса. У больных группы ТВВА отмечалось наиболее резкое повышение градиента температур на всех этапах

операции, что можно расценивать как проявление недостаточной эффективности нейро-вегетативного торможения.

Начиная с первого часа, относительный диурез был существенно ниже при применении ТВВА, чем у больных остальных 3-х групп. Однако, во всех группах на всех этапах исследования относительный диурез превышал 0,5 мл/кг, что свидетельствует об адекватности проводимой анестезии.

Таким образом, проведенные исследования показали, что при всех вариантах проведения анестезии при условии правильного выполнения технологии ее проведения достигается ее адекватность. Однако, наиболее стабильные параметры глубины анестезии и ее наилучшая управляемость достигается при сочетанной анестезии. В наименьшей степени этим требованиям отвечает ТВВА.

## **5 Влияние различных вариантов анестезии на показатели иммунной системы и сосудистого эндотелия в процессе оперативного вмешательства**

Одним из важнейших факторов безрецидивной выживаемости больных злокачественными новообразованиями является состояние их иммунной системы, в том числе в раннем послеоперационном периоде. Угнетающее влияние в первую очередь на клеточное звено иммунной системы оказывает операционный стресс. В частности это воздействие связано с активацией ноцицептивной системы на различных уровнях. Кроме того, нельзя не учитывать возможность токсического влияния применяемых для анестезии препаратов на функциональное состояние иммуноцитов и их функции, в том числе цитокинпродуцирующую.

При ТВВА содержание ФНО $\alpha$  до начала оперативного вмешательства в десятикратном размере превышало показателями контрольной группы. Во время оперативного вмешательства и вплоть до 3 суток после операции имелась тенденция к росту показателя. К этому сроку послеоперационного периода обнаружилось значимые различия с исходным уровнем в 51,7% ( $p < 0,05$ ). На 7-е сутки после операции анализируемый показатель снизился.

В группе ингаляционной анестезии показатель исходно был также резко повышен по сравнению с контролем. В процессе оперативного вмешательства его среднее значение имело лишь незначимую тенденцию к повышению на 3-и сутки, но ни

на одном из этапов исследования не имело существенных различий с исходным параметром. При комбинированной анестезии уровень ФНО $\alpha$  в процессе операции приобретал тенденцию к росту, наиболее выраженную на 3 сутки, однако значимых различий с исходным значением зарегистрировано не было. При сочетанной анестезии уровень содержания ФНО $\alpha$  в процессе операционного вмешательства значимо не изменялся.

В сравнении с показателями контрольной группы средние значения содержания в крови натуральных киллеров (CD3-CD56+CD16+) и Т-киллеров (CD3+CD56+CD16+) были снижены. Однако наибольшая степень различий наблюдалась между контролем и группой ТВВА. Более того, между группами ТВВА, комбинированной и сочетанной анестезии различия по числу Т-киллеров также оказались значимыми (на 50,5% и 63,1%,  $p < 0,05$ ). Существенные различия также имелись по содержанию натуральных киллеров между группой ТВВА и сочетанной анестезией – 30,8% ( $p < 0,05$ ).

Через 7 суток после операции различия по содержанию в крови клеток кластеров дифференцировки CD3-CD56+CD16+ и CD3+CD56+CD16+ между группами в зависимости от методики анестезии сохранялись. Было определено значимое превышение числа натуральных киллеров в группах комбинированной и сочетанной анестезии над соответствующим показателем в группе ТВВА. По числу Т-киллеров имелись значимые различия между группами ТВВА и сочетанной анестезии (на 61,8%,  $p < 0,01$ ), более того, при сочетанной анестезии среднее значение показателя даже превышало уровень контрольной группы.

Кроме того, было выявлено существенное превышение содержания CD3+HLA-DR+ в группе сочетанной анестезии над остальными. Напротив, величина ИТМЛ при данном способе была самой низкой среди всех выделенных групп и не имела значимых различий с контролем.

Процент фагоцитирующих клеток у больных, получавших комбинированную и сочетанную анестезии, был ниже, чем в остальных группах. Активация клеток фагоцитарно-макрофагального ряда проявлялась также повышением величины спонтанного НСТ-теста. У обследованных больных преобладало увеличение спонтанного

НСТ-теста, что отражалось статистически значимым снижением индекса стимуляции, достигавшем 75,9% в группе ТВВА, 62,0% - ингаляционной анестезии, 42,4% - комбинированной ( $p < 0,01$  во всех случаях), и только в группе сочетанной анестезии не было значимых различий с контролем по данному показателю.

Таким образом, при анализе изменений параметров фагоцитарного звена также доказаны преимущества сочетанной анестезии с эпидуральной блокадой.

Число циркулирующих эндотелиоцитов в крови было повышено во всех группах больных до начала оперативного вмешательства. Установлены многократные различия с контрольным показателем при отсутствии существенной разницы между сравниваемыми группами пациентов. На момент завершения операции обнаружено дальнейшее повышения содержания изучаемых клеток, причем в процентном соотношении оно было наиболее выраженным при применении ТВВА, а наименее – при сочетанной анестезии. В дальнейшем наблюдалось снижение показателя во всех подгруппах. Наименьший уровень его был определен на 7-е сутки после операции. Однако на всем протяжении периода наблюдения значимых различий между группами, выделенными в зависимости от анестезиологического пособия, выявлено не было.

Степень ЭЗВД в пробе с реактивной гиперемией была резко снижена относительно показателя контрольной группы во всех группах пациентов. Между самими группами в исходном состоянии и на протяжении последующего наблюдения существенных различий не было. При этом следует отметить, что у больных, относящихся к группе сочетанной анестезии, была зарегистрирована существенная тенденция к росту показателя на 7-е сутки в сравнении с исходным уровнем, а также наименьшее снижение в периоперационном периоде.

#### **6 Некоторые аспекты послеоперационного ведения пациентов с онкологическими заболеваниями органов брюшной полости**

Применение разработанной методики с внутривенным введением парацетамола и снижением дозы наркотического анальгетика не приводило к существенным изменениям состояния больных в процессе интраоперационной анестезии. Не было зарегистрировано значимых различий средней величины BIS-индекса на основных эта-

пах анестезии. Отмечено повышение показателя BIS-индекса при использовании разработанного метода по сравнению с ранее примененной технологией на двух этапах – вводной анестезии и выхода из нее. В обоих случаях эти различия, как мы полагаем, имеют позитивную для пациента направленность.

Показатели боли по обеим шкалам в группе внутривенного применения парацетамола были значимо ниже, чем в группе сравнения (по шкале ЦРШ – на 17,5%, по шкале ВАШ – на 23,8%,  $p < 0,05$  в обоих случаях).

При применении внутривенного парацетамола в периоперационном периоде удалось снизить дозировку наркотических анальгетиков – фентанила при осуществлении хирургического вмешательства в 3,47 раза ( $p < 0,01$ ), промедола, применяемого для послеоперационного обезболивания, на 93,1% ( $p < 0,05$ ).

Считается, что более ранние сроки адаптации ЖКТ в послеоперационном периоде способствуют улучшению его окончательных результатов. Обеспечение организма основными нутриентами в послеоперационном периоде является абсолютно необходимым условием морфофункционального восстановления основных систем.

Масса тела больных в послеоперационном периоде характеризовалась значительной динамикой, в определенной степени зависевшей от характера нутритивной поддержки. Наблюдалось снижение ИМТ в основной группе до 7 суток, в группе сравнения – до 14 суток наблюдения. Значимые различия между группами наблюдались в срок 14 суток, когда составили 23,1% ( $p = 0,024$ ) и 30 суток – 16,4% ( $p = 0,048$ ). Также существенные различия наблюдались в аналогичные сроки по показателям, характеризующим состояние подкожной жировой клетчатки. Толщина кожной складки была большей у пациентов основной группы через 14 суток (на 15,8%,  $p = 0,038$ ) и через 1 месяц (на 13,8%,  $p = 0,047$ ). Менее существенными были различия по окружности плеча, хотя в оба срока послеоперационного обследования этот показатель был выше у пациентов основной группы.

Различия прослеживались по содержанию в крови альбуминов. Значимая разница между группами была определена уже на 3 сутки. Она составила 26,2% в пользу основной группы. На 4-е сутки соответствующее различие достигло 29,8%, на 5-е –

33,5%. В этих пределах различия между группами сохранялись до 7-х суток, т.е. до завершения мониторингового наблюдения за содержанием альбумина.

Таким образом, нами было выявлено комплексное позитивное воздействие применяемого подхода к послеоперационному ведению больных, подвергавшихся оперативному вмешательству на органах желудочно-кишечного тракта по поводу злокачественных новообразований.

## **7 Клинические результаты применения различных вариантов анестезии у пациентов со злокачественными новообразованиями брюшной полости**

Гипотеза о потенциально возможной роли различных вариантов анестезии и степени ее адекватности на некоторые механизмы саногенеза при злокачественных новообразованиях, в частности, элиминацию опухолевых клеток с помощью иммунных механизмов явилась основанием для осуществления сравнительного анализа отдаленных результатов (исходов) лечения. Были проанализированы следующие показатели: осложнения и непосредственные исходы оперативного лечения; 3- и 5-летняя общая и безрецидивная выживаемость больных, в зависимости от анестезиологического пособия.

По отдельным группам послеоперационных осложнений не было зарегистрировано значимых различий. Степени значимости достигали различия суммарного показателя частоты осложнений в группах ТВВА и комбинированной анестезии (на 46,8%,  $t=18,43$ ,  $p<0,001$ ), в группах ТВВА и сочетанной анестезии (на 48,7%,  $t=19,26$ ,  $p<0,001$ ). Использование сочетанной анестезии обеспечивало самую низкую частоту летальных исходов в послеоперационном периоде, которая в 1,7–3 раза была ниже, чем в остальных группах, однако эти различия оказались незначимыми с группами ингаляционной и комбинированной.

Развитие рецидивов и метастазов также имело некоторую зависимость от использованных анестезиологических пособий.

Самые высокие показатели были выявлены в группе применения ТВВА, а низкие – комбинированной и сочетанной анестезии. Совокупная частота данных осложнений в группе ТВВА была на 68,5% выше, чем при применении сочетанной и на 51,1% - чем в группе комбинированной анестезии.

Различия по показателям трехлетней выживаемости между группой ТВВА и комбинированной анестезией были незначимыми.

По пятилетней общей выживаемости они были выше в группе комбинированной анестезии в сравнении с ТВВА на 23,7% ( $\chi^2=4,59$ ,  $p=0,043$ ), безрецидивной – на 29,3% ( $\chi^2=5,46$ ,  $p=0,035$ ) и при аналогичном сравнении в группе сочетанной анестезии – на 27,7% ( $\chi^2=6,17$ ,  $p=0,020$ ) и 38,1% ( $\chi^2=9,28$ ,  $p=0,005$ ) соответственно. Аналогичные различия обнаружены с группами сочетанной и ингаляционной анестезии. У пациентов, подвергавшихся ингаляционной анестезии – 17,5% ( $p>0,05$ ), 16,0% ( $p>0,05$ ) и 21,3% ( $\chi^2=4,62$ ,  $p=0,034$ ), 23,9% ( $\chi^2=4,81$ ,  $p=0,030$ ) соответственно.

### **Заключение**

1. При осуществлении длительной и сверхдлительной (до 16 часов) экспозиции анестетика малой концентрации (0,3-0,5 об.%) изофлюрана в закрытом контуре с использованием в качестве поглотителя углекислого газа натронной извести в эксперименте на крысах не было выявлено морфофункциональных изменений органов-мишеней – печени и почек.

2. Примененные в онкохирургической практике варианты операционной анестезии (ТВВА, ингаляционная анестезия, комбинированная внутривенно-ингаляционная анестезия и сочетание внутривенной анестезии и эпидуральной блокады) обеспечивают достаточную адекватность анестезии. Оптимальные уровни BIS-индекса и наилучшая управляемость были достигнуты при использовании комбинированной внутривенно-ингаляционной анестезии.

3. Использование всех сравниваемых вариантов анестезии обеспечивает адекватную динамику основных жизненных показателей, включая состояние центральной гемодинамики, газового состава крови, температуру тела, диурез. Имелись различия между способами анестезии по показателям операционного стресса – содержанию кортизола на основном этапе операции (меньше на 30,9% при ингаляционной, на 35,7% - при комбинированной и на 40,7% - при сочетанной в сравнении с ТВВА) и индексу напряжения вариационной интервалограммы (на 40,2%, 37,5% и 43,1% соответственно).



4. При проведении оперативного вмешательства у онкологических больных имеется зависимость динамики ряда иммунологических показателей от анестезии. В периоперационном периоде наименьшие отклонения содержания цитокинов были определены при сочетанной анестезии. В динамике после операции также выявлено наименьшее угнетение клеточного звена иммунной системы при обеспечении максимальной анальгезии за счет эпидуральной блокады (различия по содержанию в крови Т-лимфоцитов киллерного ряда - CD3+CD56+CD16+ и CD3-CD56+CD16+ были значимыми между ТВВА и сочетанной анестезией – 63,1% и 30,8%).

5. Динамика состояния сосудистого эндотелия при оперативном вмешательстве имеет зависимость от анестезиологического пособия. Наилучшие результаты определяются при проведении сочетанной анестезии, что выражается в наименьшем содержании циркулирующих эндотелиоцитов (на 7 сутки меньше на 27,1% в сравнении с ТВВА, 22,5% - с ингаляционной анестезией) и ограничении снижения показателя ЭЗВД (20,7% и 19,6% соответственно).

6. Применение упреждающей анальгезии парацетамолом во время операции по поводу злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта позволяет снизить выраженность послеоперационного болевого синдрома (на 17,5% по ЦРШ и на 23,8% по ВАШ), а также потребность в использовании наркотических анальгетиков во время операции и в послеоперационном периоде.

7. Применение раннего зондового энтерального питания у больных, оперированных по поводу злокачественных новообразований органов желудочно-кишечного тракта, с использованием разработанного универсального зонда и комплекса нутриционной поддержки позволяет добиться улучшения ряда физиологических показателей в раннем и позднем послеоперационном периодах.

8. При использовании сочетанной анестезии выявляется значимое снижение частоты послеоперационных осложнений в сравнении с ТВВА ( $p < 0,05$ ). Величины 3- и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости при применении комбинированной и сочетанной методик были выше, чем в группах ТВВА и ингаляционной анестезии.

9. Сочетанная методика обеспечивает адекватную анестезию, стабильность основных параметров центральной гемодинамики, оптимальные параметры гомеостаза

во время операции. В меньшей степени, чем другие технологии вызывает иммуносупрессию, способствует снижению числа послеоперационных осложнений, увеличению 3- и 5-летней общей и безрецидивной выживаемости и является методом выбора анестезии у больных со злокачественными новообразованиями органов ЖКТ.

### **Практические рекомендации**

1. Выбор варианта анестезиологического пособия при оперативном вмешательстве по поводу злокачественного новообразования органов ЖКТ целесообразно осуществлять с учетом состояния иммунной системы (клеточное звено и цитокиновая регуляция), вегетативной нервной системы и функции сосудистого эндотелия.

2. При наличии высокого анестезиологического риска рекомендуется использование комбинированных и сочетанных вариантов анестезии, включающие применение изофлюрана или севофлюрана (0,3-0,5 об.% во вдыхаемой смеси) в комбинации с пропофолом (5 мг/кг массы тела в 1 ч) либо сочетание изофлюрана (0,75-1,0 об.%) с эпидуральной блокадой и внутривенным парацетамолом.

3. Использование ингаляционной анестезии изофлюраном в дозе 0,3-0,5 об.% может осуществляться в закрытом контуре.

4. Методика упреждающей анальгезии парацетамолом (внутривенное введение в дозе 1,0-1,5 г со скоростью 10-15 мл/ч) рекомендуется при проведении радикальных оперативных вмешательств в онкохирургической практике при большом объеме вмешательств и высоком риске использования наркотических анальгетиков.

5. Использование методики раннего энтерального питания рекомендуется после проведения оперативных вмешательств на органах ЖКТ с разрывом кишечной трубки посредством применения питательной сбалансированной смеси или ее аналогов и разработанного зонда специальной конструкции.

## Список опубликованных работ по теме диссертации

1. Танатаров С.З., Музапарова Р.Н., Жунусов Г.А., Иванченко Е.В. Анестезия при расширенных операциях в онкологии // II Международная конференция «Медико-социальная реабилитация населения», посвященная 55-летию СГМА. - Семей, 29 августа 2008 г. - С.248.
2. Танатаров С.З., Сандыбаев М.Н., Шарипов М.С., Есболатов Д.А. Комбинированная анестезия при онкогинекологических операциях путем применения рекофола в комбинации с изофлураном // Анестезиология и реаниматология Казахстана. - г. Алматы, 2008. - №1(01). - С.77-78.
3. Tanatarov S.Z., Gakupov R.K., Kanafin G.K., Okbenova A.M., Beketova B.B. Combination of gas and intravenous anesthetics in oncology surgery // Анестезиология и реаниматология Казахстана. - Алматы, 2009. - №2(03). - С.35-41.
4. Танатаров С.З., Шарипов М.С., Есболатов Д.А., Кунанбаева А.Т. Ингаляционно-внутривенная анестезия в онкологической практике // Материалы научно-практической конференции 22-24 сентября. Семей, 2009 – С.29.
5. Танатаров С.З. Оптимизация ингаляционно-эпидуральной анестезии внутривенным парацетамолом при абдоминальных операциях в онкологии // Наука и здравоохранение. – Семей, 2009. - №4. - С.87-89.
6. Tanatarov S.Z., Sharipov M. S, Esbolatov D.A., Kunanbaeva A.T., Kajrasheva S.E. Foran in combination with epidural anesthesia at complex oncological operations // Научная конференция молодых ученых Государственного медицинского университета города Семей 2 декабря 2009 г. – С.8-10.
7. Танатаров С.З. Кеңейтілген операцияларда парацетамол қолданылатын үйлестірілген жансыздандыру // Анестезиология и реаниматология Казахстана. - г. Алматы, 2009. - №2(03). - С.42-45.
8. Танатаров С.З. Комбинированная ингаляционно-внутривенная анестезия при онкологических операциях // Consilium. - Алматы, 2009. - №3-4 (18). – С.18-20.
9. Танатаров С.З., Жакупов Р.К., Сандыбаев М.Н., Шарипов М.С., Канафин Г.К., Есболатов Д.А. Комбинированная ингаляционно-внутривенная анестезия при оперативных вмешательствах в онкологической практике // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы современной онкологии». 9-10 июня 2009 г. - Барнаул, 2009. – С.274-276.
10. Танатаров С.З., Жакупов Р.К., Сандыбаев М.Н., Шарипов М.С., Канафин Г.К., Есболатов Д.А. Малопоточная анестезия фораном в сочетании с эпидуральной при расширенных онкологических операциях // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «Проблемы современной онкологии». 9-10 июня 2009 г. - Барнаул, 2009. – С.276-278.
11. Танатаров С.З., Есболатов Д.А., Шарипов М.С., Кунанбаева А.Т. Опыт ранней экстубации после комбинированной анестезии в онкологии // Материалы научно-практической конференции 22-24 сентября 2009 г. - Семей, 2009. – С.30.
12. Танатаров С.З. Перфалган в комбинации с эпидуральной и ингаляционной анестезией при расширенных операциях в онкологии // Медицина - Алматы, 2009. - №6/84. – С.27-29.
13. Tanatarov S.Z., Gakupov R.K., Abyshova Z.A, Beketova B.B., Ivanchenko E.V., Kusmanov M.S. Intra- and postoperational analgesia by tramadol during widened operations in oncology // EurAsian Journal of BioMedicine. - 2010. - Vol.3, №2. – С.15-17.

14. Танатаров С.З., Жакупов Р.К., Сандыбаев М.Н., Азилханов О.К., Есболатов Д.А., Ходжимов О.Т. Использование комбинаций севорана и рекофола в абдоминальной хирургии // Медицина. – Алматы, 2010 №12/102. – С. 104-105.
15. Танатаров С.З., Кайрашева С.Е., Есболатова Н.С., Наурзбаева Л.Т., Есболатов Д.А. Комбинированная анестезия в онкологии // International Journal on Immunorehabilitation (Международный журнал по иммунореабилитации). – 2010. - Том 12, №2. – С.169.
16. Танатаров С.З., Жакупов Р.К., Сандыбаев М.Н., Жунусов Г.А., Сарманов Д.Б., Астаева А.Б. Комбинированная анестезия на основе севорана и рекофола при расширенных операциях онкологии // VI Международная научно-практическая конференция «Экология. Радиация. Здоровье». 28 августа 2010 г. - Семей, 2010. - С.222.
17. Танатаров С.З., Жакупов Р.К., Сандыбаев М.Н., Азилханов О.К., Ходжимов О.Т., Есболатов Д.А. Комбинированный наркоз с использованием парацетамола при расширенных операциях // Наука и здравоохранение. – Семей, 2010. - №3 (том 2). - С.190-191.
18. Танатаров С.З., Жакупов Р.К., Сандыбаев М.Н., Есболатов Д.А. Ненаркотический анальгетик как компонент комбинированной анестезии // Онкология и радиология Казахстана – Алматы, 2010. – №3-4 (16-17). – С.163.
19. Танатаров С.З., Жакупов Р.К., Азилханов О.К., Кунанбаева А.Т., Ходжимов О.Т. Оптимизация анестезиологической защиты при длительных и сложных операциях в онкологии // Наука и здравоохранение. – Семей, 2010. - №5. – С.115-116.
20. Танатаров С.З. Жакупов Р.К. Бекетова Б.Б. Окбенова А.М. Музапарова Р.Н. Предупреждающая анальгезия парацетамолом при хирургических вмешательствах в онкологии // Consilium. - Алматы, 2010. - №2 (26). – С. 42-44.
21. Жакупов Р.К., Танатаров С.З., Азилханов О.К., Кунанбаева А.Т., Ходжимов О.Т. Сравнительная оценка показателей гемодинамики при комбинированном использовании рекофола с ингаляционными анестетиками севоран и форан // Наука и здравоохранение. – Семей, 2010. - №5. - С.117-118.
22. Танатаров С.З. Форан в сочетании с эпидуральной анестезией с использованием перфалгана при расширенных операциях // Материалы Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Достижения современной онкологии». 29-30 июня 2010. г. Барнаул, 2010. – С.184-185.
23. Танатаров С.З. BIS-индекс и его вариабельность в определении адекватности комбинированной анестезии // Клиническая медицина Казахстана – Материалы международного конгресса. г. Астана, 2011. - №3,4 (22,23). – С.377.
24. Танатаров С.З. Ингаляционно-эпидуральная анестезия с использованием внутривенного парацетамола при расширенных операциях // Сборник научных материалов «Здравоохранение Российской Федерации, стран СНГ и Европы» 6-8 июня 2011 г. - Москва, 2011. - С. 121-122
25. Танатаров С.З., Манамбаева З.А., Сеитов М.Н., Куанова Б.К. Комбинированная анестезия при онкогинекологических операциях // Научно-практическая конференция, посвященная 20-летию закрытия Семипалатинского ядерного полигона «Двадцать лет свободы от ядерного оружия» 5 октября 2011 г. - Семей, 2011. - С.69.
26. Танатаров С.З., Гарипова А.М., Наурзбаева Л.Т. Комбинированный наркоз (рекофол+севоран) при расширенных оперативных вмешательствах // Сборник научных материалов «Здравоохранение Российской Федерации, стран СНГ и Европы». - 6-8 июня 2011 года. - Москва, 2011. - С.121.

27. Танатаров С.З., Гарипова А.М., Наурзбаева Л.Т., Курмангалиев Т.С., Иванченко Е.В. Особенности динамики BIS-индекса и его вариабельность при анестезии севофлюраном в комбинации с пропофолом // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием 14-15 июня 2011 г. «Инновации в онкологической практике». Барнаул, 2011. – С.374-375.

28. Танатаров С.З., Гарипова А.М., Наурзбаева Л.Т., Курмангалиев Т.С., Иванченко Е.В. Сравнительная оценка расходов на препараты для ингаляционной анестезии при «больших» оперативных вмешательствах // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «Инновации в онкологической практике». 14-15 июня 2011. - Барнаул, 2011. – С.375-377.

29. Танатаров С.З., Тулеутаев М.Е., Манамбаева З.А., Якупова Х.Ф., Кунанбаева А.Т., Гарипова А.М., Курмангалиев Т.С. Комбинированная анестезия с использованием ненаркотических анальгетиков в онкохирургии // VII Международная научно-практическая конференция «Экология. Радиация. Здоровье» 27 августа 2011 г. - Семей, 2011. - С.282.

30. Танатаров С.З., Сандыбаев М.Н., Манамбаева З.А., Якупова Х.Ф., Кунанбаева А.Т., Гарипова А.М., Курмангалиев Т.С. Комплексная анестезия при оперативных вмешательствах в онкологической практике // VII Международная научно-практическая конференция «Экология. Радиация. Здоровье» 27 августа 2011 г. - Семей, 2011. - С.283.

31. Танатаров С.З. Снижение расходов на анестезию путем комбинированного наркоза с использованием ингаляционных препаратов в закрытом контуре // Материалы VIII международной научно-практической конференции 26-27 сентября 2011 г. Том I. – Москва, 2011. - С.205-207.

32. Танатаров С.З., Шойхет Я.Н., Неймарк М.И., Нурзбаева Л.Т. Фармако-экономические показатели ингаляционной анестезии при оперативных вмешательствах у больных с новообразованиями // Клиническая медицина Казахстана – Материалы международного конгресса. - Астана, 2011. – №3,4 (22,23). - С.102-103.

33. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Якупова Х.Ф., Кариев А.Ш. Влияние различных способов интраоперационной анестезии на состояние клеточного звена иммунитета у онкологических больных // Astana Medical Journal. - 2012. - №3(71). - С.122-125

34. Танатаров С.З., Жакупов Р.К., Кариев А.Ш. Влияние нутритивной поддержки на клеточное звено иммунного статуса у оперированных онкологических больных // Astana Medical Journal. - 2012. - №3(71). - С.226-229.

**35. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Жакупов Р.К. Влияние различных способов анестезии в онкохирургической практике на показатели иммунитета // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2012. - №12. - С.19-21.**

36. Танатаров С.З., Сандыбаев М.Н., Алдынгуров Д.К., Кайрашева С.Е., Есболатов Д.А. Ингаляционно-внутривенная анестезия при расширенных онкологических операциях // Тезисы III Конгресса хирургов Казахстана с международным участием «Инновации в хирургии» / «Вестник хирургии Казахстана» Специальный выпуск. - 2012. - №1. - С.237-238.

37. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Якупова Х.Ф., Кайрашева С.Е., Бекетова Б.Б., Иванченко Е.В. Использование внутривенного парацетамола в комплексной периоперационной анестезии у онкологических больных // VII съезд онкологов и радиологов стран СНГ. 5-7 сентября 2012, Астана, 2012. – С.1134.

**38. Танатаров С.З. Превентивная анальгезия в онкохирургии [Internet] // Медицина и образование в Сибири. - 2012. - №1. - <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/abauthors.php?id=608>.**

**39. Танатаров С.З. Клинико-экономическая характеристика комбинированной ингаляционно-внутривенной анестезии // Медицина и образование в Сибири [Internet]. - 2012. - №2. - [http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text\\_full.php?id=691](http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=691).**

**40. Танатаров С.З. Клинико-экономическое обоснование комбинированной анестезии в онкохирургической практике // Вестник НГУ. - 2012. - Том 10. Выпуск 3. - С.175-179.**

**41. Танатаров С.З., Неймарк М.И. Комбинированная анестезия (севофлуран+пропофол) в онкохирургии // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. - №4. - С.49-51.**

42. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Иванченко Е.В., Якупова Х.Ф., Кунанбаева А.Т. Комбинированная анестезия в хирургии злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «Высокие технологии в онкологии». 26-27 июня 2012 г. Барнаул, 2012. – С.256-257.

**43. Неймарк М.И., Танатаров С.З., Адылханов Т.А. Комбинированная ингаляционно-внутривенная анестезия при оперативных вмешательствах у больных злокачественными новообразованиями желудочно-кишечного тракта // Казанский медицинский журнал. - 2012. - Том 5 (ХСIII). - С. 728-731.**

44. Танатаров С.З., Манамбаева З.А., Алдынгуров Д.К., Кайрашева С.Е., Нургазин М.Т. Комбинированная анестезия при расширенных оперативных вмешательствах в онкологии // Тезисы III Конгресса хирургов Казахстана с международным участием «Инновации в хирургии» / Журнал «Вестник хирургии Казахстана» Специальный выпуск. - 2012. - №1. - С.238-239.

45. Неймарк М.И., Танатаров С.З., Иванченко Е.В., Якупова Х.Ф., Гурская Е.В., Кайрашева С.Е. Применение парентеральной формы парацетамола в комплексной анестезии в онкохирургии // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «Высокие технологии в онкологии». 26-27 июня 2012 г. - Барнаул, 2012. – С.249-250.

46. Танатаров С.З., Алдынгуров Д.К., Тулеутаев М.Е., Кайрашева С.Е., Нургазин М.Т. Ненаркотический анальгетик в комбинированной анестезии при онкологических операциях // Тезисы III Конгресса хирургов Казахстана с международным участием «Инновации в хирургии» / «Вестник хирургии Казахстана» Специальный выпуск. - 2012. - №1. - С.238.

**47. Танатаров С.З. Парентеральное применение парацетамола для совершенствования анестезии в онкохирургии // Вестник Авицены (Паёми Сино). - 2012. - №2(51). - С.84-87.**

**48. Танатаров С.З. Особенности использования раннего энтерального зондового питания у онкологических больных, оперированных на органах желудочно-кишечного тракта // Вестник Авицены (Паёми Сино). – 2012. - №4(53). - С.66-70.**

**49. Неймарк М.И., Танатаров С.З. Превентивное парентеральное применение парацетамола при расширенных операциях в онкологической практике // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2012. - №4. - С.37-39.**

50. Танатаров С.З., Байсалбаева А.С., Туктабаева Р.Р. Профилактика ранних послеоперационных осложнений у больных, оперированных на пищеводе и желудке // Наука и здравоохранение. – Семей, 2012. - №5. - С.152-154.

51. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Якупова Х.Ф., Бекетова Б.Б., Кунанбаева А.Т., Иванченко Е.В. Раннее энтеральное зондовое питание у больных со злокачественными

новообразованиями после оперативных вмешательств на желудке // VII съезд онкологов и радиологов СНГ. - 5-7 сентября 2012. - Астана, 2012. – С.342

52. Танатаров С.З. Результаты применения комбинированной анестезии с использованием ненаркотических анальгетиков в онкохирургической практике // Казанский медицинский журнал. - 2012. - Том 3 (ХСIII). - С.431-434.

53. Танатаров С.З. Совершенствование анестезии при абдоминальных операциях в онкологии путём парентерального применения парацетамола // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2012. - Том 9 №5. - С. 20-23.

54. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Черепкова Е.В., Жакупов Р.К. Содержание активированных лимфоцитов у онкологических больных в зависимости от интраоперационной анестезии // Медицина и образование в Сибири [Internet]. – 2012. - №6. - <http://ngmu.ru/cozo/mos/article/abauthors.php?id=846>.

55. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Жакупов Р.К. Состояние клеточного звена иммунитета у онкологических больных, подвергавшихся оперативным вмешательствам, в зависимости от интраоперационной анестезии // Медицина в Кузбассе. - 2012. - Том XI, №4. - С.15-19.

56. Танатаров С.З. Упреждающая аналгезия в онкологии // IX межрегиональная научно-практическая конференция «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии». - 24 февраля 2012 г. – Новосибирск, 2012. - С. 308-309.

57. Танатаров С.З. Эффективность и безопасность комбинированной анестезии у онкологических больных // IX межрегиональная научно-практическая конференция «Современные аспекты анестезиологии и интенсивной терапии» 24 февраля 2012 г. – Новосибирск, 2012. - С.310-312.

58. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Тулеутаев М.Е., Кариев А.Ш., Якупова Х.Ф. Фагоцитарные механизмы и цитокиновая регуляция иммунитета при различных способах анестезии в онкохирургической практике // Astana Medical Journal №3(71) 2012. С. 222-225.

59. Танатаров С.З., Манамбаева З.А., Апсаликов Б.А., Жабагин К.Т., Оспанов Е.А. Раннее энтеральное питание онкологических больных и показатели клеточного звена иммунитета в послеоперационном периоде // Материалы XVII Международной научной конференции «Онкология – XXI век» III Итало-российско-испанской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии. XVII Международной научной конференции «Здоровье нации – XXI век». - 6-12 мая 2013 г. - Эльче-Аликанте, Испания, 2013. - С.188-192.

60. Танатаров С.З., Нургазин М.Т., Оспанова К.Б., Рымбаева А.С. Внутривенное применение парацетамола при периоперационной анестезии в онкохирургии // Материалы XVII Международной научной конференции «Онкология – XXI век» III Итало-российско-испанской научной конференции по онкологии и эндокринной хирургии. XVII Международной научной конференции «Здоровье нации – XXI век». - 6-12 мая 2013 г. - Эльче-Аликанте, Испания, 2013. - С.260-262.

61. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Иванченко Е.В., Сериккан А.С., Суоров М.Ю., Смаилов Е.Е. Показатели фагоцитарных механизмов и цитокиновой регуляции иммунитета у онкологических больных при различных способах анестезии // Материалы Российской научно-практической конференции с международным участием «Новые методы в онкологической практике». 25-26 июня 2013 г. - Барнаул, 2013. – С.229-230.

62. Неймарк М.И., Танатаров С.З., Сериккан А.С., Суоров М.Ю., Иванченко Е.В., Смаилов Е.Е. Состояние клеточного звена иммунитета у онкологических больных при различных способах интраоперационной анестезии // Материалы Российской научно-

практической конференции с международным участием 25-26 июня 2013 г. «Новые методы в онкологической практике». - Барнаул, 2013. – С.217-218.

**63. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Черепкова Е.В., Горбатенко А.Е. Сравнительная иммунологическая характеристика ингаляционного и комбинированного наркоза у онкологических больных // Российский онкологический журнал. - 2013. - №1. – С.32-42.**

**64. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Шойхет Я.Н. Сравнительные клинико-экономические показатели ингаляционной и комбинированной анестезии с использованием севофлюрана // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. - №1. – С.25-27.**

65. Танатаров С.З., Неймарк М.И., Мурадов А.М., Кудабаяев Б.А., Апбасова М.М. Экспериментальное обоснование безопасности использования ингаляционных фторсодержащих анестетиков в закрытом контуре // Сборник научных трудов VI Международной научно-практической конференции «Актуальные вопросы медицины в современных условиях». – Санкт-Петербург, 2019. – С.17-20.

**66. Неймарк М.И., Танатаров С.З., Сочетанная анестезия при расширенных оперативных вмешательствах в онкологической практике // Здоровоохранение Таджикистана. – 2019. - №1. – С.34-38.**

67. Танатаров С.З. Экспериментальный анализ безопасности длительного применения изофлюрана в закрытом контуре // Наука и здравоохранение. – 2019. – Т.21, №2. – С.76-82.

#### **Патенты**

1. Танатаров С.З., Мусинов Д.Р., Телеуов М.К., Сандыбаев М.Н., Ельчибаев Б.М. Универсальный желудочно-кишечный зонд. Авторское свидетельство Комитета по правам интеллектуальной собственности РК. – Астана, №44420 от 05.01.2004.

2. Танатаров С.З., Мусинов Д.Р. Способ комбинированной анестезии. Предварительный патент Комитета по правам интеллектуальной собственности РК. – Астана, №18249 от 26.12.2006.

3. Танатаров С.З., Жакупов Р.К. Способ комбинированной анестезии Инновационный патент Комитета по правам интеллектуальной собственности РК. – Астана, №20778 от 25.11.2008.

4. Танатаров С.З., Жакупов Р.К. Способ комбинированной анестезии Инновационный патент Комитета по правам интеллектуальной собственности РК. – Астана, №21677 от 25.06.2009.