

УДК: 616-08

DOI:10.55359/2782-3296.2022.21.52.042

## ПРОФИЛАКТИКА СИНДРОМА ЭНДОГЕННОЙ ИНТОКСИКАЦИИ И ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПЕЧЕНИ У ПОЖИЛЫХ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ, ОПЕРИРОВАННЫХ В УСЛОВИЯХ МУЛЬТИМОДАЛЬНОЙ АНЕСТЕЗИИ

Туманян С. В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

**Резюме:** Цель – анализ влияния некоторых вариантов мультимодального анестезиологического обеспечения на функциональное состояние печени и маркеры ЭИ после НАХТ у пожилых онкологических пациентов, оперированных на органах малого таза. Материал и методы исследования. Выполнено рандомизированное проспективное исследование качества и эффективности различных вариантов мультимодальной анестезии (ММА) у 117 пациентов, перенесших в плановом порядке хирургические вмешательства по поводу рака шейки матки и рака яичников в возрасте 64 – 82 лет после нескольких курсов неoadъювантной химиотерапии. Выбор вариантов ММА с минимальными побочными последствиями, обеспечивает эффективное и качественное анестезиологическое пособие у пожилых больных получивших НАХТ. Включение в состав анестезиологического обеспечения лекарственных средств, обладающих гепатопротекторными и детоксицирующими свойствами, способствует снижению проявлений синдрома ЭИ, расхода опиоидсодержащих анальгетиков в интра- и периоперационном периоде.

**Ключевые слова:** мультимодальное анестезиологическое обеспечение, функциональное состояние печени, синдрома эндогенной интоксикации

## PREVENTION OF ENDOGENOUS INTOXICATION SYNDROME AND LIVER FUNCTION IN ELDERLY CANCER PATIENTS AFTER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY OPERATED UNDER MULTIMODAL ANESTHESIA

Tumanyan S. V.

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don

**Abstract:** The aim is to analyze the effect of some variants of multimodal anesthetic support on the functional state of the liver and markers of EI after NACHT in elderly cancer patients operated on pelvic organs. Material and methods of research. A randomized prospective study of the quality and effectiveness of various variants of multimodal anesthesia (MMA) was performed in 117 patients who underwent planned surgical interventions for cervical cancer and ovarian cancer at the age of 64 – 82 years after several courses of neoadjuvant chemotherapy. The choice of MMA options with minimal side effects provides an effective and high-quality anesthetic benefit for elderly patients who have received NAHT. The inclusion of drugs with hepatoprotective and detoxifying properties in the composition of anesthetic support helps to reduce the manifestations of EI syndrome, the consumption of opioid-containing analgesics in the intra- and perioperative period.

**Keywords:** multimodal anesthetic support, functional state of the liver, endogenous intoxication syndrome

**Актуальность:** Ежегодно в мире рак эндометрия (РЭ), шейки матки (РШМ) и яичников (РЯ) неизменно занимают первые места в структуре онкогинекологической практики. Врачевание этих пациентов является одним из неотложных и центральных вопросов в

в онкологии. Тем не менее, несмотря на определенные результаты, терапия отмеченных выше нозологий представляет значительные трудности. Зачастую этому способствует запущенность онкологического процесса, что значительно уменьшает действенность предполагаемого лечения. При этом не только злокачественный процесс, возрастные особенности, ряд сопутствующих заболеваний, но и используемые лечебные действия, такие как хирургическое вмешательство, лучевая или химиотерапия усугубляют дезрегуляцию естественных систем детоксикации онкологических пациентов, что, несомненно, нужно учитывать при планировании лечебных мероприятий. Так, например, нарушение функционального состояния печени обуславливает необходимость надлежащей коррекции доз опиоидных анальгетиков и НПВС в интра- и в периоперационном периодах, с учетом того, что модификация последних происходит в печени. Среди прочего, необходимо отметить наличие у этой категории пациентов синдрома эндогенной интоксикации (ЭИ), характеризующейся активацией катаболических процессов, протеолиза, накоплением в биологических жидкостях и тканях эндогенных продуктов патологического метаболизма, что также ограничивает потенциал противоопухолевого лечения. С целью повышения возможности эффективного проведения хирургического этапа лечения, пациентам назначается неoadъювантная химиотерапия (НАХТ). При бесспорной целесообразности проведения НАХТ сохраняются ее негативные стороны – нарушение функционального состояния печени, других органов естественной детоксикации, дисфункция сердечно-сосудистой системы, угнетение кроветворения. Все это в периоперационном периоде способствует развитию таких потенциальных осложнений как снижение качества жизни и увеличение сроков реабилитационного периода. В настоящий момент возникает необходимость создания не только исключительно действенного лечения злокачественных новообразований, но эффективных мер, обращенных на повышение у больных функциональных возможностей естественной детоксикации в периоперационном периоде. К таким мероприятиям могут относиться как выбор мультимодальной анестезии (ММА), так и проведения мер воздействия, направленных на нивелирование побочных эффектов синдрома ЭИ и НАХТ в комплексе противоопухолевого лечения. Следовательно, с учетом вышеперечисленных особенностей, необходимо использовать варианты ММА, позволяющие:

а) включать в состав анестезиологического обеспечения инвазивные манипуляции с минимальными побочными последствиями и отсутствием опиод-индуцированной депрессии дыхательного центра;

б) отказаться от выполнения высокоэффективных, но сложных и потенциально опасных методов анестезиологического обеспечения;

в) включать в состав анестезиологического обеспечения лекарственные средства, обладающие гепатопротекторными и детоксицирующими свойствами.

Такие положения, на наш взгляд, являются неотъемлемым условием успешной реабилитации данной категории пациентов, соответствующим fast track и ERAS.

**Цель** – анализ влияния некоторых вариантов мультимодального анестезиологического обеспечения на функциональное состояние печени и маркеры ЭИ после НАХТ у пожилых онкологических пациентов, оперированных на органах малого таза.

**Материал и методы** исследования. Выполнено рандомизированное проспективное исследование качества и эффективности различных вариантов мультимодальной анестезии (ММА) у 117 пациентов, перенесших в плановом порядке хирургические вмешательства по поводу рака шейки матки и рака яичников в возрасте 64 – 82 лет после нескольких курсов неoadъювантной химиотерапии. У исследуемого контингента пациентов не установлено существенных статистических отличий по возрастным и антропометрическим данным, физическому статусу по ASA (III), а также длительности и объему оперативного лечения. Всем пациентам за 30 мин до начала хирургического лечения выполнялась премедикация внутримышечным введением мидозалама  $0,11 \pm 0,2$  мг/кг массы. Пациенты распределены на 2 группы – 1-ю и 2-ю. В

В 1-й – использовалась (n=56) эпидуральная аналгезия (ЭА) ропивакаином ( $1,3 \pm 0,2$  мг/кг), сочетающаяся с севофлураном (0,4 – 0,5 МАС (Minimum Alveolar Concentration)). У второй (n=61) – в операционной, до хирургического вмешательства, с двух сторон под УЗ-контролем, выполнялся ТАР-блок (Transversus Abdominis Plane block) (ропивакаин). В последующем анальгетический компонент ММА предусматривал совмещение, на отдельных шприцевых дозаторах, лидокаина ( $1,8 \pm 0,3$  мг/кг/ч), сернокислой магнезии ( $15,4 \pm 0,4$  мг/кг/ч), микродоз фентанила, НПВС, с севофлураном (0,4–0,5 МАС). Для контроля ММА у всех пациентов использовали Гарвардский стандарт и биспектральный индекс (BIS). Критерии не включения пациентов в исследование: аллергия на местные анестетики, отягощенный алкогольный анамнез, декомпенсация соматической патологии. Рандомизация проводилась по методу таблиц случайных чисел.

В периоперационном периоде в 1-ой группе обезболивание продолжено методом ЭА, сочетающейся при необходимости с контролируемой пациентом анальгезией (КПА) – фентанил и/или НПВС. В 2-ой – ММА на основе системного введения лидокаина, сернокислой магнезии, нефопама и НПВС. Критерием результативности анальгезии полагали понижение напряжённости болевого синдрома при кашле по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) до 3 баллов и менее в периоперационном периоде. Группы разделены на подгруппы – А (в 1-й группе составили 30 пациента; во 2-ой – 36) и Б (в 1-й группе – 26 пациентов; во 2-й группе – 25). В подгруппах А обеих групп с целью повышения функциональных возможностей печени и уменьшения проявлений синдрома ЭИ

Ремаксол в объеме 400 мл вводился за 2 ч до начала хирургического вмешательства, с последующим его введением в объеме 400 мл интраоперационно. В периоперационного периоде Ремаксол в количестве 800 мл вводили ежедневно в течении первых трех суток. В контрольных подгруппах использование Ремаксола не предполагалось. Группу сравнения составили 22 женщины, аналогичного возраста, оперированные по поводу доброкачественных новообразований. Исследование функционального состояния

печени и ЭИ оценивали по активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспаратаминотрансферазы (АСТ), лактатдегидрогеназы (ЛДГ), гамма-глутамилтранспептидазы (ГГТП), молекулам средней массы (МСМ), общей и эффективной концентрации альбумина, его связывающей способности (ОКА, ЭКА, РСА),

С-реактивного белка (СРБ). Коэффициент интоксикации рассчитывали по формуле  $KI = (МСМ_{254}/ЭКА) \cdot 1000$ , индекс токсичности – ИТ =  $(ОКА/ЭКА) - 1$ . Исследование проведено до операции (1 этап), на 1-е (2 этап) и 3-и сутки (3 этап) после хирургического вмешательства. Полученные результаты обработаны STATISTICA 10.0. Критерий Колмогорова–Смирнова применяли при изучении соответствия распределения полученных результатов исследования нормальному распределению. Межгрупповые различия результатов на этапах исследования оценивали t-критерием Стьюдента.

**Результаты.** Анализ проведенных исследований обнаружил, что у большинства пациентов исходное состояние обуславливалось разнообразными клиническими ЭИ: общей слабостью, повышением утомляемости, тошнотой, рвотой, снижением аппетита, повышением температуры, лихорадкой, болезненностью в мышцах или суставах, снижением психической и физической активности, нарушением сна и пр. В 1-й и 2-й группах пациентов по сравнению с контрольной группой, это проявлялось ростом КИ на 78 – 81,5% ( $p < 0,05$ ) и ИТ на 78% ( $p < 0,05$ ). Зафиксировано значимое уменьшение ЭКА на 22,7 – 25,1% ( $p < 0,05$ ) и РСА на 18,6 – 19,1% ( $p < 0,05$ ), ОКА на 7,7 – 8,3% ( $p < 0,05$ ). Данная трансформация сопровождалась ростом концентрации СРБ на 384% ( $p < 0,05$ ) в обеих группах пациентов. Определялся высокий уровень активности ферментов. В первой и во второй группе это повышение было почти равнозначным – АЛТ увеличивалось в 2,1 раза ( $p < 0,05$ ), АСТ в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ), ЛДГ в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), ГГТП в 2 раза ( $p < 0,05$ ). Использование в подгруппах А и Б метаболического компонента анестезиологического обеспечения способствовало снижению расхода опиоидных анальгетиков, трансформированию исследуемых лабораторных величин, проявлений, тошноты и рвоты (ПОТР) в периоперационном

периоде.

При анализе результатов исследования выявлено, что динамика изучаемых показателей в значительной степени зависела от качественного состава анестезиологического обеспечения. Так на 2-ом и 3-ем этапе исследования в подгруппах пациентов, где в состав ММА вводили Ремаксол, увеличивалась ОКА и ЭКА в подгруппе 1А и на 36,2% и 42,5% в подгруппе 2А, на фоне которых снижались КИ на 23,8% и 37,4% ( $p < 0,05$ ). В эти же сроки, в этих же подгруппах – ИТ на 18,7% – 29,8% и 24,5 – 39,2% соответственно ( $p < 0,05$ ). Такая тенденция сохранялась на последующих этапах исследования. Отмечено статистически достоверное снижение концентрации СРБ на 53,6 – 62,3% и 55,2 – 63,2% ( $p < 0,05$ ) и ферментов печени, компенсация явлений ЭИ и печеночной дисфункции. Таким образом, в подгруппах 1А и 1Б восстановление транспортной функции альбумина сочеталось с уменьшением клинических и лабораторных проявлений ЭИ. Наблюдаемое значительное повышение ЭКА и ОКА отражало достаточно низкую функциональную загруженность транспортной системы альбумина. Следовательно, можно говорить, что увеличение количества свободных центров в молекулах альбумина не может быть объяснено только увеличением содержания белка, а является отражением активизации моноцитарно-макрофагальной системы, под воздействием индуктора монооксигеназного окисления (Ремаксол), способствующей достоверному сокращению расхода опиоидных анальгетиков в интра- и периоперационном периоде. В подгруппах пациентов 1Б и 2Б, на 1-е сутки периоперационного периода наблюдали только понижение СРБ на 34,8 и 37,2% соответственно ( $p < 0,05$ ). Остальные показатели не имели достоверных различий с исходными. Понижение исследуемых величин в этих подгруппах происходило только на последнем этапе исследования. Естественно возникает резонный вопрос – способны ли сукцинатсодержащие препараты, и в частности, Ремаксол, используемый в составе ММА, реализовать модификацию синдрома ЭИ, снизить токсический эффект НАХТ, уменьшить потребность в опиоидсодержащих анальгетиках, и таким образом повысить эффективность анестезиологического обеспечения? В ходе анализа проведенных исследований сложилось мнение, что данное положение оправдано во многих отношениях. Основой для таких мыслей может послужить ряд позиций. ММА, также, как и НАХТ нуждаются в повышении функционального потенциала печени. От возможностей ее резервов зависит не только безопасность, но и результативность использования вышеперечисленных методов. Следует также отметить, что до проведения хирургического этапа у пациентов, которым была выполнена НАХТ развивается гепатопатия и ЭИ, сопровождающаяся срывом равновесия между накоплением и связыванием излишне вырабатываемых токсических лигандов, увеличением количества белков острой фазы воспаления. Представленные данные указывают на «занятость» активных центров альбумина и на рост аутолиза, увеличение продукции тканевого распада и накопления токсинов, содействующих росту ЭИ и гепатопатии. Выявленная у пациентов с РЯ и РШМ гепатопатия, с субклиническими проявлениями дисфункции печени способствует изменению скорости ингибирования монооксигеназного окисления. В тоже время хорошо известно, что при нарушении функции печени, трансформация значительной части лекарственных средств реализуется Р-450-зависимыми монооксигеназами печени, способствуя уменьшению терапевтического эффекта лекарственных средств и активному росту синдрома ЭИ. Нашими исследованиями выявлено, что выключение Ремаксол в обеспечение ММА, способствует достаточно выраженному снижению дисфункции печени и ЭИ у пациентов с НАХТ. Естественно, что после проведения НАХТ повышается бремя на систему детоксикации, и, в частности печень. Однако динамика исследований изучаемых показателей функционального состояния печени и ЭИ, свидетельствовала о периоперационной компенсации метаболических нарушений, повышении результативности предпринимаемых мер и предупреждению прогрессирования ЭИ. Следует предположить, что эти преобразования в организме пациентов предопределяется активной структурой энергопродукции, начинающейся в

результате реорганизации сукцината и прочих метаболитических компонентов Ремаксолола, необходимых для обеспечения энергозатрат у пациентов, перенесших НАХТ. Однако, данные преобразования поддерживаются главным образом за счет окисления сукцинатов. При этом эффективность воспроизведения энергии в сотни раз превосходит все прочие системы энергообразования организма, способствуя значительному неспецифическому терапевтическому эффекту Ремаксолола. Отмечено также снижение потребности в опиоидных анальгетиках за счет повышения чувствительности мю-опиатных рецепторов. Следовательно, наряду с выбором наиболее, по нашему мнению, щадящих вариантов ММА, Ремаксолол способен качественно нивелировать проявления печеночной дисфункции, содействуя реставрации монооксигеназного окисления, и, таким образом, активно воздействовать не только на детоксикационную способность печени, но и другие естественные структуры в этом участвующие, среди которых особая роль отводится моноцитарно-макрофагальной системе.

**Заключение.** Выбор вариантов ММА с минимальными побочными последствиями, обеспечивает эффективное и качественное анестезиологическое пособие у пожилых больных получивших НАХТ. Включение в состав анестезиологического обеспечения лекарственных средств, обладающих гепатопротекторными и детоксицирующими свойствами, способствует снижению проявлений синдрома ЭИ, расхода опиоидсодержащих анальгетиков в интра- и периоперационном периоде.