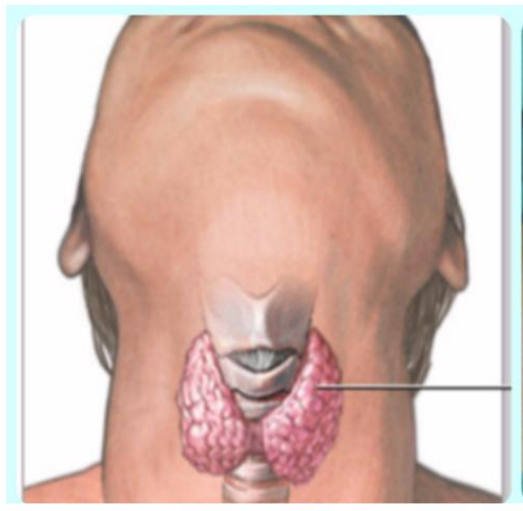


Глава 10. Предоперационная подготовка и анестезия у больных диффузным токсическим зобом (совместно с Сорсуновым С.В.)



В настоящее время во всем мире отмечается неуклонный рост числа заболеваний щитовидной железы. Диффузный токсический зоб (ДТЗ) - это наиболее распространенная патология, на долю которой приходится до 60% всех случаев болезней щитовидной железы. По данным Всемирной Организации Здравоохранения, ДТЗ болеет более 20 млн. человек. В основном заболеванию подвержены люди в возрасте 30-50 лет.

Оперативные вмешательства на ЩЖ у больных с ДТЗ характеризуются высокой степенью травматичности, кроме того, больные оперируются в состоянии выраженного дисбаланса гормонов щитовидной железы, которые воздействуют на различные виды обмена, органы и ткани, и существенно снижают компенсаторно-приспособительные возможности организма (Д.Э. Морган, 2003).

Современные достижения хирургии и анестезиологии позволили существенно расширить возможности для выполнения данного оперативного вмешательства. Это стало возможным благодаря созданию и внедрению новых методов, средств для анестезии, респираторов и аппаратуры для интраоперационного мониторинга (Р.М. Габдулхаков с соавт., 2004; Г.В. Гвак, 2004).

Однако, применяемые в настоящее время методы общей анестезии у пациентов с ДТЗ не всегда, и не в полной мере, предупреждают возникающие в организме оперируемых больных отрицательные эффекты и реакции на

хирургический стресс, и не лишены многих серьезных недостатков (М.И. Неймарк, с соавт., 1996).

К числу недостатков можно отнести: использование больших доз седативных препаратов, наркотических анальгетиков и анестетиков, послеоперационную депрессию дыхания и быстрое прекращение анальгезии в раннем послеоперационном периоде. Ряд неблагоприятных гемодинамических сдвигов на травматичных этапах операции.

В современной практической анестезиологии справедливо уделяется большое внимание блокаде патологической импульсации, возникающей под влиянием хирургической травмы, в афферентном и центральном звене нервной системы.

Однако влияние подавления чрезмерных стрессовых реакций на течение периоперационного периода у данной категории пациентов практически не изучено.

Операционный стресс (психоэмоциональное напряжение, хирургическая травма, кровопотеря, побочное действие анестетиков) приводит к возникновению целого комплекса ответных реакций организма.

Эти реакции, в подавляющем большинстве, носят гиперергический характер и в результате из приспособительных становятся патологическими, приводя к срыву адаптации, что выражается в нарушении центральной и периферической гемодинамики, микроциркуляции, метаболизма, иммунитета и т.д. (И.П. Назаров, 2005, 2014).

Анестезиологическое пособие, основой которого является воздействие только на подавление болевой импульсации, не может быть адекватным, что диктует необходимость разработки новых, более эффективных способов анестезиологической защиты пациентов от периоперационного стресса.

Такое понимание неполноценности, недостаточности обезболивания стало возможным благодаря значительному прорыву в области науки о боли и, прежде всего, открытию новых трансмиссивных механизмов ноцицепции, находящихся, как известно, за пределами «сферы влияния» опиоидных анальгетиков и большинства средств для общей анестезии (М.Л. Машфорд и соавт., 2004).

Применение дополнительных фармакологических средств, способных избирательно действовать на различные органы и стресс лимитирующие системы, эффективно предупреждать нежелательные вегетативные и

нейроэндокринные реакции организма пациента на хирургическую травму и другие стрессовые воздействия, является наиболее актуальным направлением в современной анестезиологии (Н.А. Осипова и соавт., 2004; И.П. Назаров, 1983, 2005; Н.Т. Bergendahl, 1999).

В настоящее время приобретает большой научный и практический интерес возможность применения в качестве компонента анестезиологической защиты, синтетического аналога лей-энкефалина - **даларгина** и агониста постсинаптических альфа 2-адренорецепторов - **клофелина**.

Данные препараты обладают выраженным стресс протекторным действием, стабилизируют гемодинамику и чрезмерные гормональные реакции, повышают сократимость и устойчивость миокарда к гипоксии, улучшают реологию крови, предупреждают нарушения микроциркуляции, снижают расход анестезирующих средств и вспомогательных препаратов (В.И Кулинский с соавт., 1986; В.Д. Слепушкин, 1993; О.А.Долина, 1998; В.А. Михайлович; 1996; С.А. Артемьев, 2003; З.З. Надирадзе, 2004; И.П. Назаров, 1988, 2008; V.J Ramesh, 1997; D. Deyne, 2002).

В общедоступной литературе практически нет сведений о возможности комплексного использования клофелина и даларгина в анестезиологической практике в периоперационном периоде при хирургическом лечении пациентов с ДТЗ. В связи с этим, данное сообщение посвящено влиянию **клофелина и даларгина как компонента общей анестезии на организм пациентов в периоперационном периоде у этой категории больных.**

Был разработан новый подход к дополнительной защите организма пациентов от хирургической агрессии и вызванного операционного гиперстресса, включающий в себя использование препаратов (клофелин, даларгин), обладающих полифункциональным анальгетическим, седативным, антигипоксическим, нейротрофическим, стресс модулирующим эффектом в периоперационном периоде у больных, оперируемых по поводу ДТЗ.

Всем больным была выполнена субтотальная субфасциальная резекция щитовидной железы по методике О.В. Николаева, по достижению медикаментозного эутериоза в плановом порядке, в условиях многокомпонентной комбинированной анестезии с тотальной миоплегией и

- **Премедикация и анестезия у пациентов контрольной группы (КГ)**
- в/м за 30-40 мин. до операции **промедол** $0,19 \pm 0,03$ мг/кг, **реланиум** $0,12 \pm 0,04$ мг/кг, **димедрол** $0,18 \pm 0,03$ мг/кг.
- **Индукция в анестезию** в/в **фентанил** $0,12 \pm 0,05$ мг, **тиопентал натрия** $4,3 \pm 0,09$ мг/кг. **Интубация трахеи** проводилась после создания полной миоплегии **дитилином** $1,7 \pm 0,02$ мг/кг. **ИВЛ** в условиях миорелаксации **тракриумом** в дозе $0,5 \pm 0,01$ мг/кг/час.
- **Поддержание анестезии** - (**фторотан** $1,4 \pm 0,02$ об%, **фентанил** $5,6 \pm 0,17$ мкг/кг/час).
- **Продолжительность оперативного вмешательства** в КГ $133,5 \pm 4,43$ минут, в ИГ $132,9 \pm 4,72$ ($p > 0,5$).

искусственной вентиляцией легких по следующей схеме.

• Методика стресс протекторной и адаптогенной терапии клофелином и даларгином в периоперационном периоде у больных, оперируемых по поводу ДТЗ

- У пациентов ИГ в течение **3 дней до операции** в 8.00 часов в/м вводился **клофелин** $1,2 \pm 0,07$ мкг/кг и **даларгин** $14,2 \pm 0,08$ мкг/кг.
- В **премедикацию**, в дополнение к стандартной, в/м за 30-40 минут до операции вводили **клофелин** в дозе $1,4 \pm 0,05$ мкг/кг и **даларгин** $13,3 \pm 0,01$ мкг/кг.
- **Во время анестезии** в/в через инфузомат - **клофелин** в темпе $0,01 \pm 0,007$ мкг/кг/мин, в дозе не превышающей 1,5 мкг/кг, и **даларгин** в темпе $0,24 \pm 0,09$ мкг/кг/мин, в дозе до 3 мг.

Показатель	Контрольная	Исследуемая
R0 - Полное бодрствование, ориентация	14 пациентов (23 %)	
R1 - Тревожность, беспокойство, страх	34 пациента (57%)	
R2 - Больной спокоен, контактен	12 пациентов (20%)	57 пациентов (95%)
R3 - Больной сонлив, выполняет команды		3 пациента (5%)

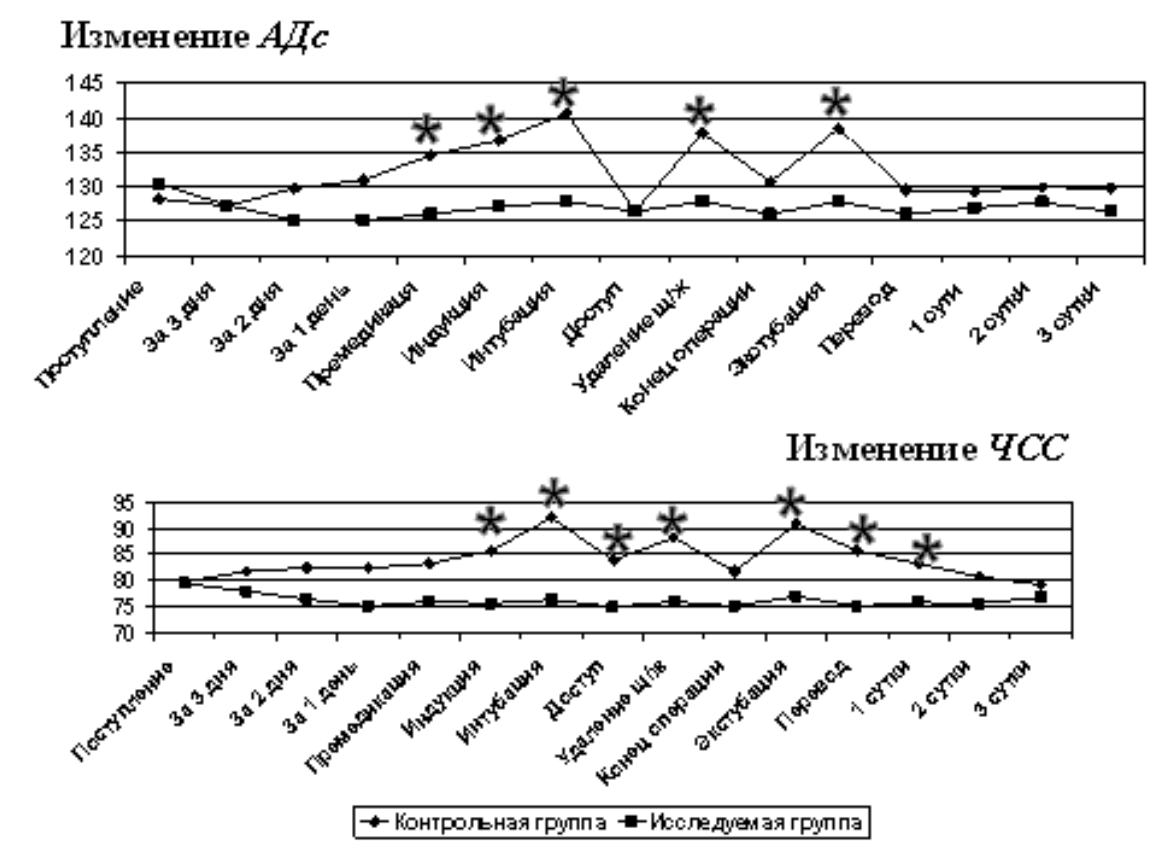
- **Уровень предоперационной седации по Ramsay (через 40 мин. после премедикации) по группам**

У 80% пациентов контрольной группы эффект премедикации был неудовлетворительный, он выражался в эмоциональном напряжении, тревожности, беспокойстве, страхе пациентов перед операцией. У 4 (6,7%) пациентов КГ с гипертонической болезнью в анамнезе, плановое оперативное вмешательство пришлось отменить, в связи с неадекватностью

премедикации, которая проявлялась выраженным беспокойством, страхом и сопровождалась гипертензией.

В исследуемой группе уровень предоперационной седации в 100 % случаев был адекватным.

Таким образом, применение клофелина и даларгина позволило усилить седативный эффект премедикации, стабилизировать психоэмоциональный фон пациентов, предупредить неблагоприятные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы.

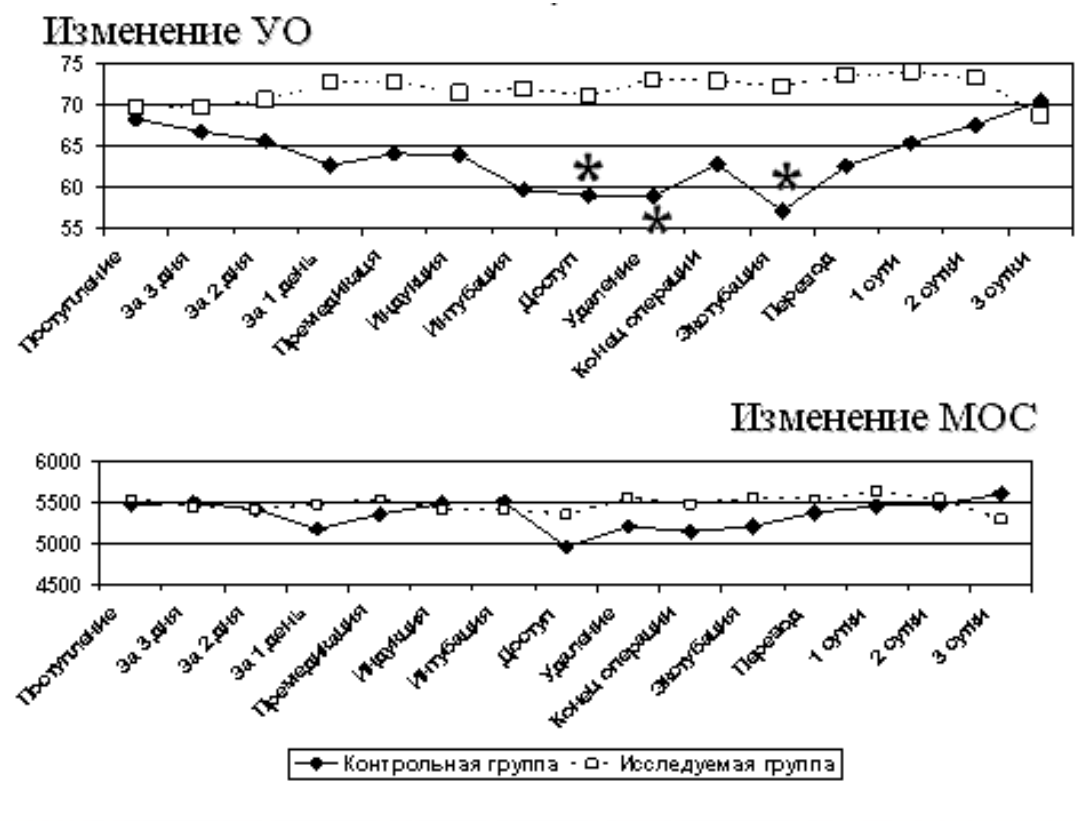
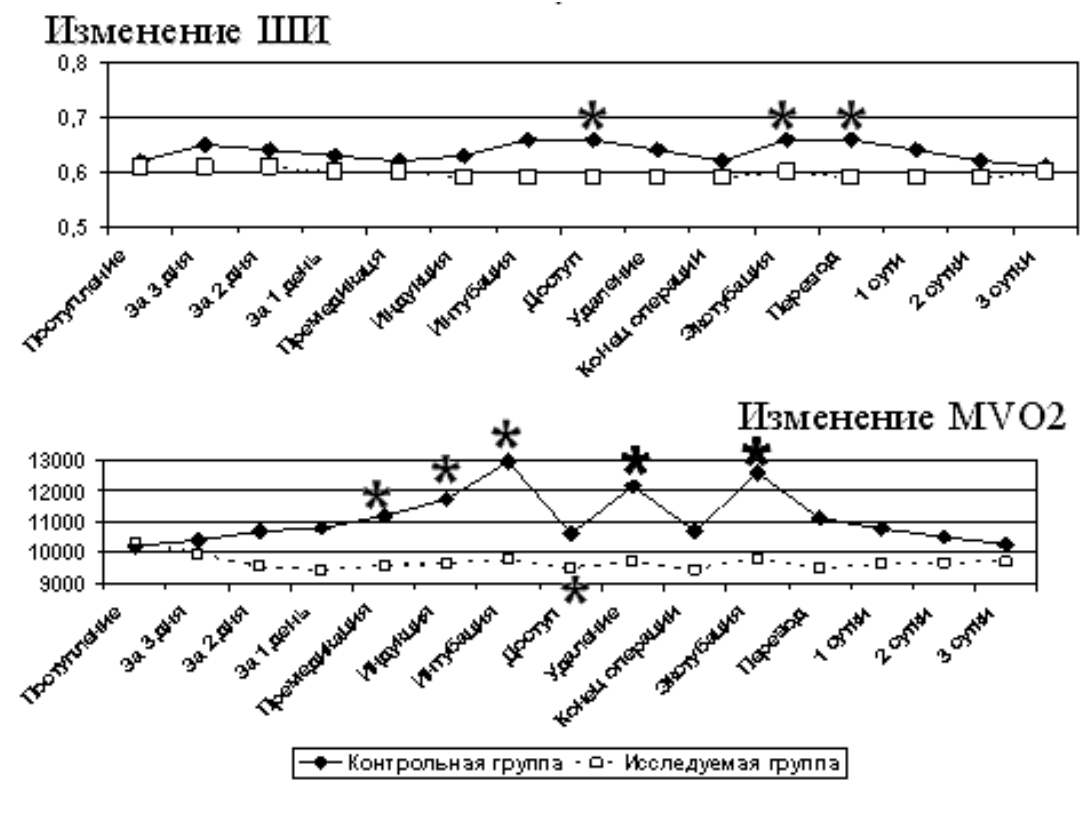


Приведенные выше данные свидетельствуют о том, что у больных КГ наблюдаются значимые изменения АД и ЧСС, которые являются следствием воздействия на организм пациента стрессовых и иных неблагоприятных факторов, действующих на организм пациента в периоперационном периоде.

Данные нарушения не блокируются полностью премедикацией, анестезией, инфузионной терапией и усиливаются под влиянием оперативного вмешательства.

Анализируя динамику изменения АД и ЧСС в контрольной группе больных, видно, что резкие изменения АДс, АДд, САД, ЧСС на травматичных этапах операции и анестезии требуют от организма пациентов хороших резервных

возможностей, а их ограничение является одним из факторов резко повышающим риск анестезиологического пособия и оперативного вмешательства в целом.



В предоперационном периоде у пациентов контрольной группы на этапах за 3 дня, за 2 дня, за 1 день до операции происходит достоверное снижение УО. За день до оперативного вмешательства УО был достоверно ниже исходных цифр на 9,1% ($p < 0,05$), а в сравнении с нормой на 19,8% ($p < 0,001$).

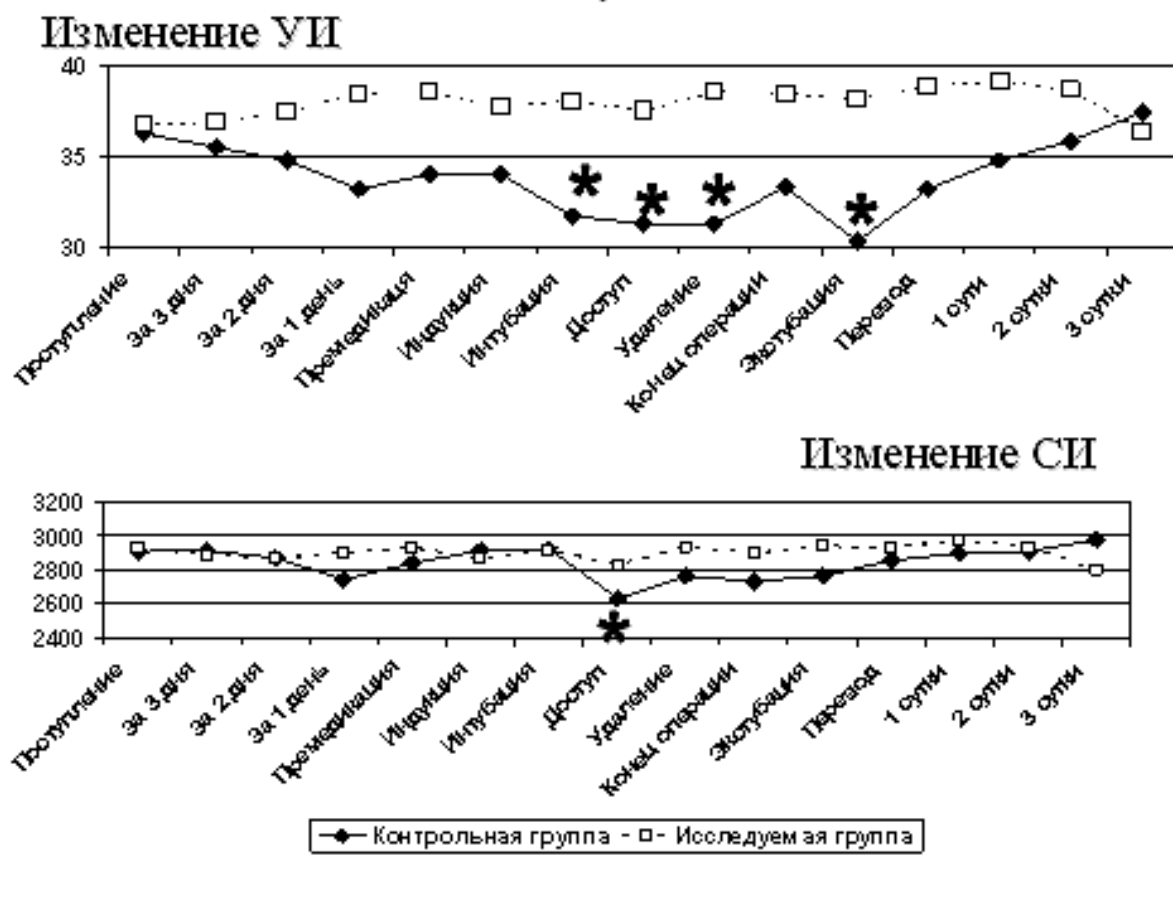
На фоне возрастающих нагрузок на сердечно-сосудистую систему наиболее травматичные этапы операции и анестезии (интубация трахеи, доступ к щитовидной железе, удаление щитовидной железы, экстубация трахеи) характеризовались значимым и достоверным снижением УО.

Анализируя изменения УО у пациентов ИГ, было отмечено, что на фоне применения клофелина и даларгина ещё до премедикации, за день до операции, отмечается достоверное повышение УО на 4,4% ($p < 0,05$).

В дальнейшем, на всех этапах интраоперационного периода, достоверных изменений УО и МОС у пациентов ИГ зарегистрировано не было.

Однако, сравнивая аналогичные этапы у пациентов ИГ и КГ, УО был достоверно выше в ИГ.

Так, за день до операции УО был достоверно выше на 16,1% после выполнения премедикации на - 13,6, на этапе интубации трахеи на - 20,8%, при удалении ЩЖ на - 24,3%, при экстубации трахеи на - 26,6%, на этапе перевода пациента из операционной на - 17,7%, через двое суток после операции на 8,3%.



На всем протяжении операционного периода УИ у пациентов КГ был ниже 36 мл/м², что свидетельствует о развитии умеренной сердечной недостаточности и не способности ССС пациентов адекватно реагировать в условиях интраоперационного стресса.

Анализируя изменения УИ у пациентов ИГ, отмечаем повышение показателя на первых четырех этапах исследования в сравнении с исходными данными. За сутки до операции УИ был выше на 4,6% ($p > 0,05$), а в сравнении с контрольной группой на 5,9% ($p < 0,05$).

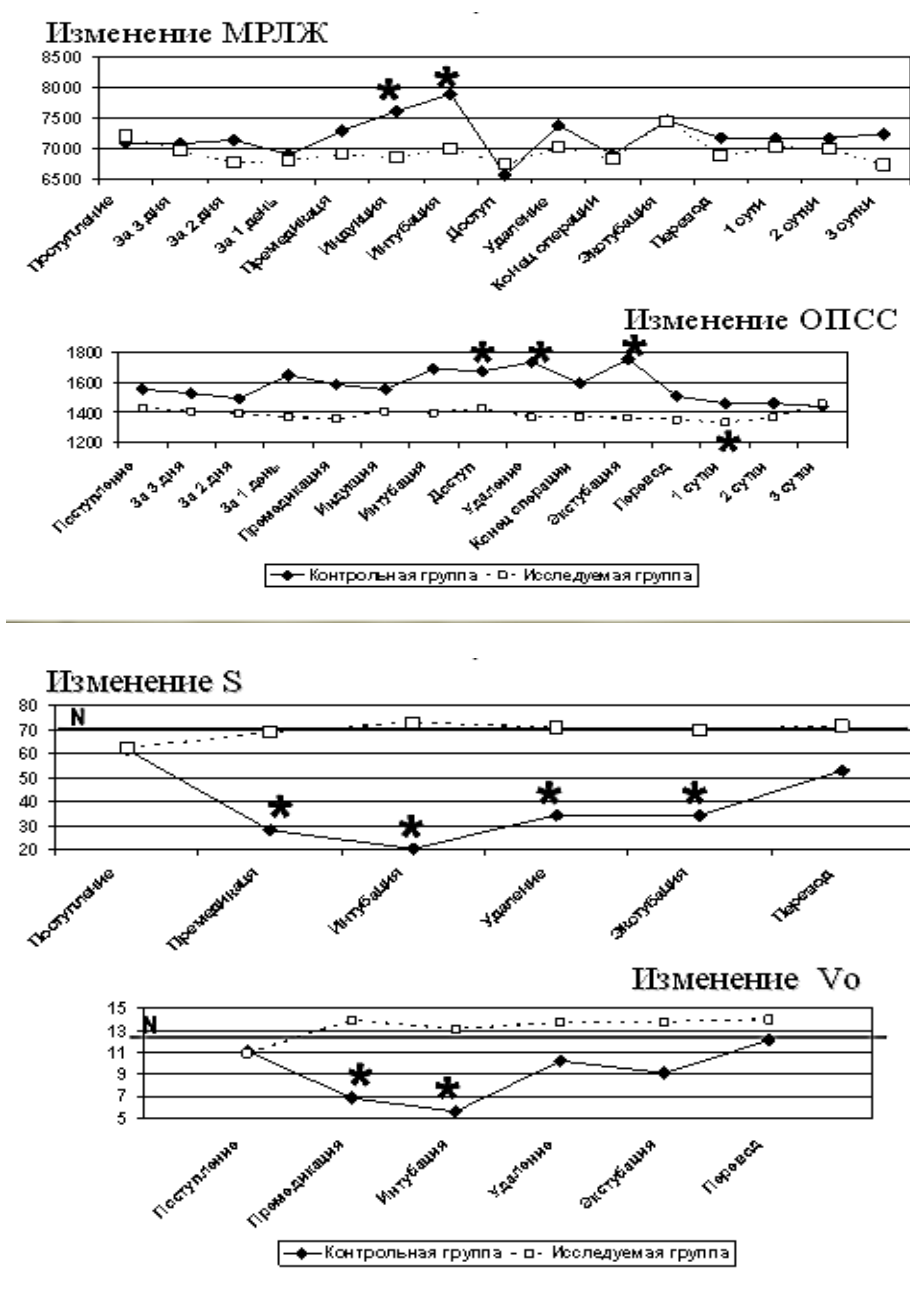
Во время операции достоверных изменений УИ у пациентов ИГ зарегистрировано не было.

На этапе интубации трахеи УИ был выше исходных показателей на 3,5% ($p > 0,05$) и на 20,2% ($p < 0,001$) по сравнению с аналогичным этапом в КГ, на этапе удаления ЩЖ на - 4,9% ($p > 0,05$) и 23,3% ($p < 0,001$) соответственно, к этапу экстубации трахеи на - 3,8% ($p > 0,1$) и 26,1% ($p < 0,001$), при переводе пациента из операционной на - 5,7% ($P > 0,05$) и 17,2% ($p < 0,01$).

При оценке динамики изменений ОПСС и МРЛЖ у пациентов контрольной группы, определяется прямая зависимость, когда на фоне нарастающего ОПСС компенсаторно повышается и МРЛЖ. На этапе интубации трахеи

ОПСС увеличивалось на 8,9%, МРЛЖ на 11,3% ($p < 0,01$) по сравнению с исходными цифрами, на этапе удаления щитовидной железы ОПСС возрастало на 11,6% ($p < 0,05$) и МРЛЖ на 4,1% соответственно. Однако на этапе доступа к щитовидной железе, на фоне возрастающих цифр ОПСС $1731,2 \pm 74,01$ дин. сек. см-5, что на 7,7% ($p < 0,05$) выше исходных цифр, происходило значимое снижение МРЛЖ $6630,21 \pm 138,57$ кГм/мин, что на 8,1% меньше по сравнению с первым этапом.

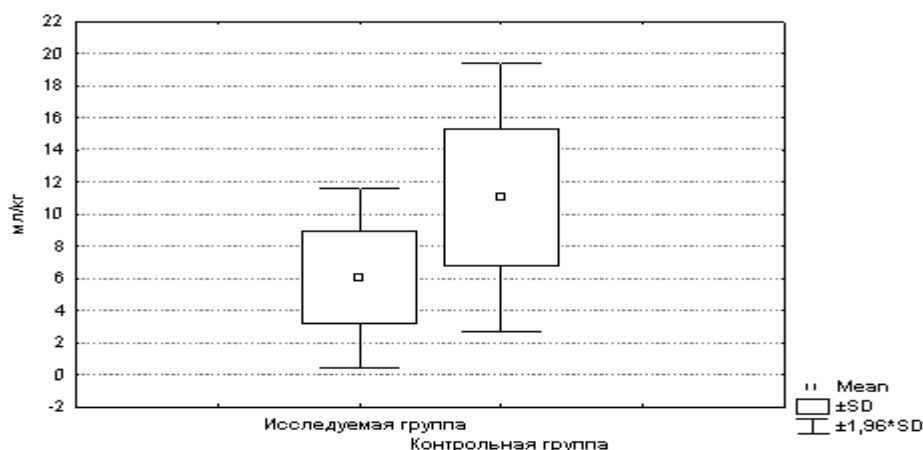
Данный факт нами интерпретировался как срыв адаптационных механизмов, проявляемый в декомпенсации сердечно-сосудистой системы и неспособности сердечной мышцы адекватно реагировать в условиях интраоперационного стресса.



Таким образом, изучение периферического кровообращения методом пальцевой плетизмографии показало, что эмоциональное напряжение, интубация и экстубация трахеи, операционная травма приводят к выраженному ухудшению микроциркуляции крови, что проявляется повышением тонуса периферических сосудов и уменьшением объема и интенсивности кровотока.

Стресс протекторная и адаптогенная терапия клофелином и даларгином является эффективным средством в предупреждении нарушения микроциркуляции под влиянием стрессовых факторов у пациентов, оперируемых по поводу диффузно-токсического зоба, на всем периоперационном периоде.

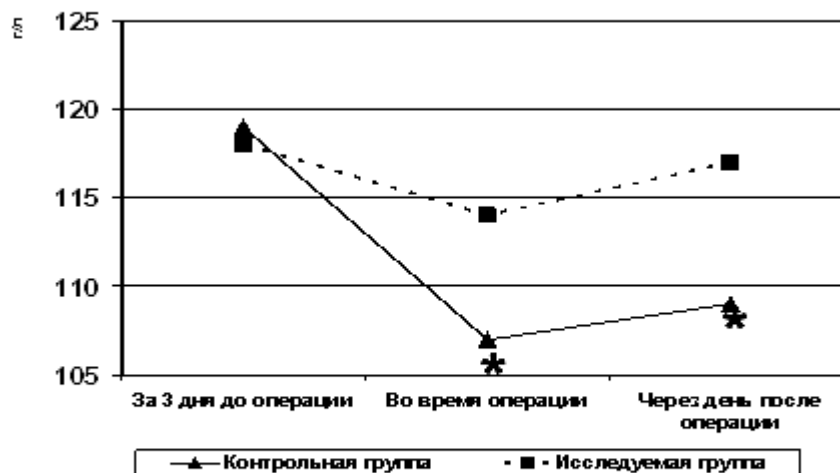
Объём интраоперационной кровопотери в контрольной группе составил $3,3 \pm 0,36$ мл/кг, что на 73,7% ($p < 0,001$) больше чем в исследуемой группе $1,9 \pm 0,22$ мл/кг.



• **Сопоставление среднего значения объёма интраоперационной инфузии по группам**

Несмотря на применение в исследуемой группе препаратов, обладающих выраженным гипотензивным эффектом, объём инфузионной терапии составил $6,1 \pm 0,36$ мл/кг, что на 80,3% ($p < 0,001$) меньше, чем в контрольной группе $11,0 \pm 0,54$ мл/кг.

Это обусловлено большей стабильностью центральной гемодинамики и отсутствием необходимости ее коррекции увеличением интраоперационной инфузии, а также эффектом редепонирования, проявляемого в увеличении концентрации гемоглобина и объёма циркулирующей крови под влиянием клофелина и даларгина.

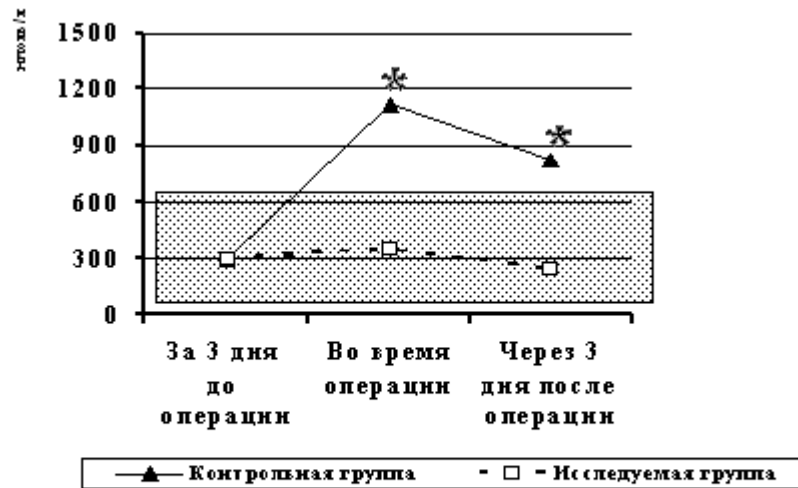


Динамика уровня гемоглобина

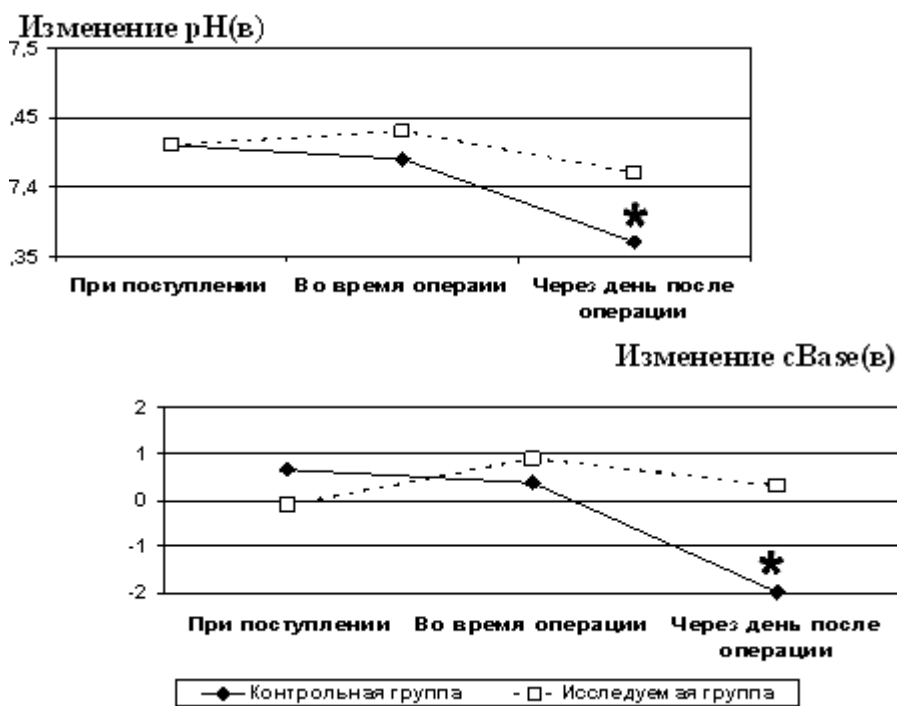
Данные положительные результаты, вероятно, связаны с профилактикой депонирования крови и выходом ранее депонированной крови в активную циркуляцию под влиянием стресс протекторной и адаптогенной терапии клофелином и даларгином. В пользу этого предположения говорит и улучшение показателей микроциркуляции.

Для определения изменений нейроэндокринной системы в ответ на хирургическую травму нами изучалось состояние гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы (пролактин, кортизол), поджелудочной железы (инсулин) у 120 пациентов на трех этапах периоперационного периода (за 3 дня до операции, на этапе удаления щитовидной железы, через 3 дня после операции). Среднее содержание гормонов (пролактин, кортизол, инсулин) в предоперационном периоде у пациентов обеих групп находилось в нормальных пределах без статистически значимых различий между группами.

Наиболее стрессреактивным гормоном в нашем исследовании, оказался пролактин.



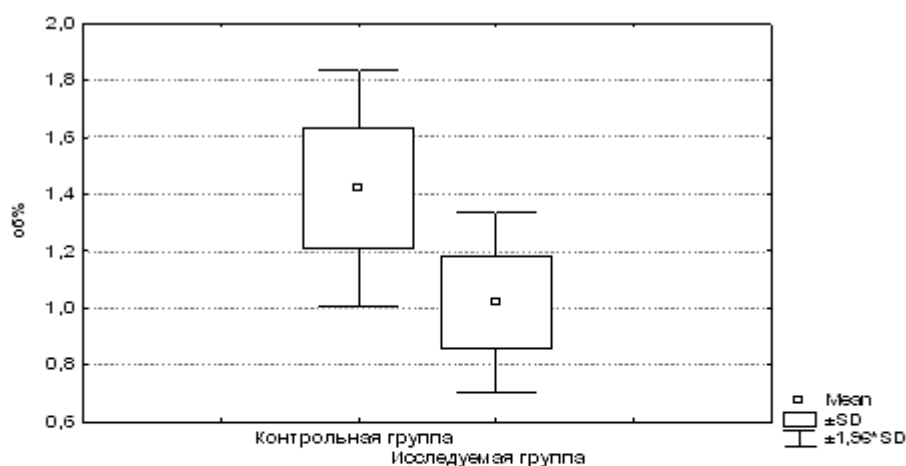
Динамика уровня пролактина крови (N 40-670 нмоль/л)



Таким образом, применение клофелина и даларгина позволяет предупредить гиперергическую реакцию гипофиза и коры надпочечников, не приводит к нарушению микроциркуляции и спазму сосудов в ответ на хирургический стресс, тем самым предотвращает развитие метаболического ацидоза и алкалоза.

Расход фентанила во время операции в КГ составил $5,6 \pm 0,17$ мкг/кг/ч, в ИГ - $3,6 \pm 0,09$ мкг/кг/ч, что на 55,5% меньше, чем в КГ.

Доза фторотана для поддержания адекватного уровня интраоперационной седации у пациентов КГ составила $1,4 \pm 0,02$ об%, что на 40,0% больше, чем у пациентов ИГ - $1,0 \pm 0,02$.

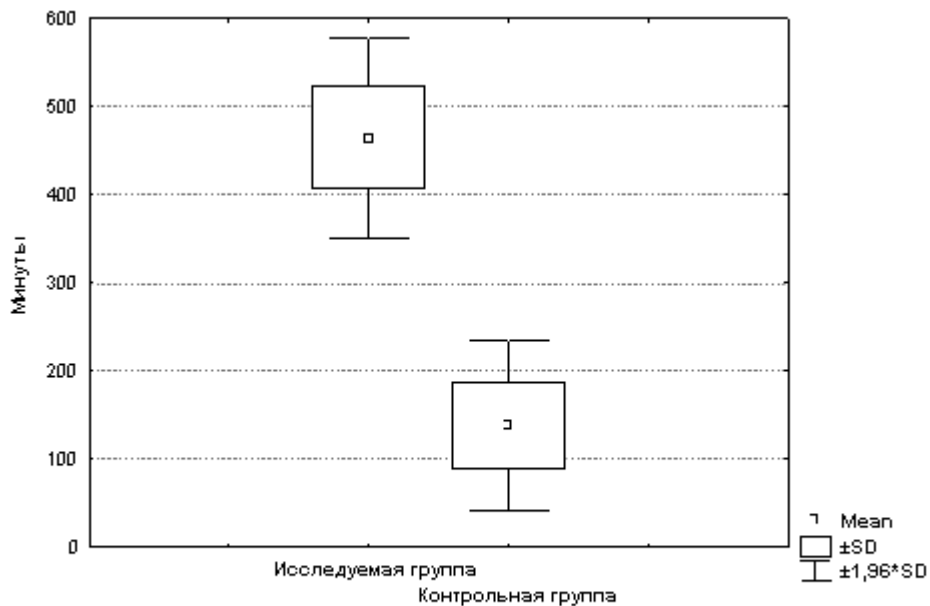


Сопоставление среднего значения дозы фторотана на поддержание анестезии по группам (n=60)

Значимое уменьшение дозы наркотических анальгетиков и гипнотиков у пациентов исследуемой группы обусловлено наличием у применяемых стресспротекторных препаратов (клофелин, даларгин) собственного седативного и анальгетического эффектов, а также способности потенцировать действие анальгетиков и гипнотиков.

В свою очередь, снижение дозы наркотических анальгетиков и гипнотиков позволило предотвратить развитие негативных эффектов, свойственных активации опиоидных рецепторов, таких как послеоперационное угнетение дыхания и сознания, тошнота, рвота, нарушение моторики желудочно-кишечного тракта (Н. А. Осипова с соавт., 2005).

В послеоперационном периоде первое введение наркотических анальгетиков у пациентов КГ потребовалось через $138,0 \pm 6,37$ мин, в ИГ уровень послеоперационной анальгезии оставался адекватным на протяжении $464,3 \pm 7,47$ мин, что на 236,4% дольше, чем у пациентов КГ.



● **Сопоставление среднего значения времени первого введения наркотических анальгетиков**

Хороший уровень послеоперационной анальгезии у пациентов ИГ позволил дифференцированно подойти к введению наркотических анальгетиков, тем самым минимизировать их негативные эффекты.

РЕЗЮМЕ

В периоперационном периоде у больных, оперируемых по поводу ДТЗ, возникают нежелательные гемодинамические, вегетативные и нейроэндокринные реакции организма, которые отрицательно влияют на течение периоперационного периода и анестезиологического пособия.

Методика стресс протекторной и адаптогенной терапии (клофелином и даларгином) не только позволяет избежать эпизодов гипертензии и тахикардии при ларингоскопии, интубации трахеи, на травматичных этапах операции, но и существенно улучшает показатели сердечного выброса и периферического кровотока, уменьшает потребление миокарда кислородом, механическую работу сердца.

Применение клофелина и даларгина у больных, оперируемых по поводу ДТЗ, способствует снижению эмоционального напряжения, тревожности, беспокойства, обеспечивая адекватный уровень предоперационной седации. Позволяет дифференцированно подойти к введению гипнотиков и наркотических анальгетиков, минимизировать их негативные эффекты и дозы.

Применение клофелина и даларгина у пациентов исследуемой группы позволило предупредить гиперергическую реакцию гипофиза, коры надпочечников, поджелудочной железы, что говорит о надежной защите пациентов от операционной травмы и других стрессогенных воздействий.

Данная методика стресс протекторной и адаптогенной терапии не приводила к полному угнетению ответных реакций нейроэндокринных систем, а только предотвращала чрезмерные патологические изменения, блокируя избыточную выработку гормонов стресса, предупреждая переход стрессорной реакции в "дистресс".

Предложенная схема периоперационного ведения больных, оперируемых по поводу ДТЗ, позволяет предупредить неблагоприятные проявления общей реакции организма, обеспечивает дополнительную анестезиологическую защиту пациентов от хирургической агрессии на фоне гемодинамической, вегетативной и нейроэндокринной стабильности, что благоприятно влияет на течение анестезии и послеоперационного периода.