

*В печать*  
*В. Карпицкая*

*К.С.*

На правах рукописи

**Карпицкая Софья Анатольевна**

**ВЛИЯНИЕ ПЕРИОПЕРАЦИОННОЙ АНТИОКСИДАНТНОЙ  
ТЕРАПИИ НА ТЕЧЕНИЕ РАННЕГО ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО  
ПЕРИОДА ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

*В. Карпицкая*  
*К.С.*

Москва – 2019

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте общей реаниматологии имени В.А. Неговского Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации

**Научные руководители:**

Заместитель руководителя ФГБНУ «ФНКЦ РР»  
по научной работе, член-корреспондент РАН,  
заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф.

Мороз  
Виктор Васильевич

Главный научный сотрудник  
Научно-исследовательского института  
общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР  
заслуженный деятель науки РФ, д.м.н., проф.

Долгих  
Владимир Терентьевич

**Официальные оппоненты:**

**Свиридов Сергей Викторович** – доктор медицинских наук (14.01.20 – анестезиология и реаниматология), профессор, заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)

**Лубнин Андрей Юрьевич** – доктор медицинских наук (14.01.20 – анестезиология и реаниматология), профессор, заведующий отделением анестезиологии-реанимации Федерального государственного автономного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Москва)

**Ведущая организация** – Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента Российской Федерации (Москва)

Защита диссертации состоится «16» января 2019 г.  
в 13<sup>00</sup> часов на заседании диссертационного совета Д 001.059.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Федеральный научно-клинический центр реаниматологии и реабилитологии» по адресу: 107031, г. Москва, ул. Петровка, 25 строение 2; тел. (495) 694-27-08.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР Министерства науки и высшего образования Российской Федерации и на сайте <http://www.niiorramn.ru>.

Автореферат разослан «29» ноября 2019 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, профессор



Долгих  
Владимир Терентьевич

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность темы исследования.** Внедрение в клиническую практику лапароскопической холецистэктомии расширило показания к использованию этого метода, который считается «операцией выбора» при лечении больных холелитиазом (Сафронов А.И. и соавт., 2016). Летальность при лапароскопической холецистэктомии почти в три раза ниже, чем при открытой холецистэктомии, однако смертельные случаи и при этом виде оперативного вмешательства колеблются от 0,08% до 1,2% вопреки распространенному мнению о безопасности этого вида оперативного вмешательства (Назаров Ф.Н. и соавт., 2014).

В подобной ситуации риск анестезиологического обеспечения может значительно превышать риск оперативного вмешательства [Овезов А.М., 2015; Усенко Л.И. и соавт., 2015]. Все это накладывает большую ответственность на анестезиолога и требует поиска новых подходов к анестезиологическому обеспечению, позволяющих повысить безопасность хирургического лечения, максимально сохранить адаптивные и компенсаторные возможности организма, поскольку цена ошибки анестезиолога остается весьма высокой, о чем свидетельствуют анализы анестезиологической летальности международных и отечественных исследователей (Гаврилова Е.Г., 2014). Кроме того, накапливаются данные о нейротоксическом действии общей анестезии, приводящие к развитию послеоперационных когнитивных дисфункций, патогенез которых остается недостаточно изученным, наиболее часто развивающиеся у пожилых людей и детей (Овезов А.М. и соавт., 2014; Сафронов А.И. Haller G et al., 2009).

**Степень разработанности темы.** По данным ретроспективного анализа 280 заключений судебных медицинских экспертиз за 1999-2011 гг. по Санкт-Петербургу и Ленинградской области установлено, что дефекты диагностики и лечения при оказании медицинской помощи анестезиологами-реаниматологами в 75,5% привели к смерти пациента (Гаврилова Е.Г., 2014). Анестезиологи допускают ошибки во время проведения хирургических

вмешательств: нарушают дозировку препаратов, допускают неточности при заполнении листа назначений или не могут справиться с изменениями параметров жизненно важных органов и систем (Nanji K.C. et al., 2016). Вследствие этого распространенность послеоперационных когнитивных дисфункций в общей хирургической практике по данным большинства исследователей достигает до 30% всех анестезий (Canet J. et al., 2013, Rasmussen L.S. et al., 2013, Большедворов Р.В. и соавт. 2015). Ряд исследователей считает, что для выявления когнитивных расстройств в клинической практике наиболее предпочтителен тест MoCA – Монреальская шкала оценки когнитивных расстройств (Kumming T.V. et al., 2011, Овезов, А.М. и соавт., 2014, Захаров В.В., 2016), однако не все с этим соглашаются. Работы, содержащие результаты мониторинга когнитивных функций пациентов в послеоперационном периоде, основанных на лабораторно-инструментальных или электрофизиологических методиках, в анестезиологической практике не многочисленны, что требует дальнейших более углубленных исследований.

**Цель исследования:** уменьшить когнитивные нарушения при лапароскопической холецистэктомии на основе использования стабิโลграфии и периоперационного назначения препаратов, обладающих антигипосической и антиоксидантной активностью.

**Задачи исследования:**

1. Выявить нарушения когнитивных функций у больных после лапароскопической холецистэктомии, используя стабิโลграфию и Монреальскую шкалу оценки когнитивных функций.

2. Исследуя динамику стабิโลграфических параметров, изучить компенсаторные возможности организма предупреждать формирование когнитивных дисфункций при лапароскопической холецистэктомии в послеоперационном периоде.

3. Оценить эффективность периоперационного использования натрия фумарата и метилэтилпиридинола, обладающих антиоксидантной и

антигипоксической активностью, для уменьшения послеоперационных когнитивных дисфункций у пациентов после лапароскопической холецистэктомии.

**Научная новизна исследования.** Комплексная оценка гемодинамических показателей, маркеров воспаления, параметров оксидативного стресса и антиоксидантного статуса позволила выявить важнейшие патогенетические факторы формирования когнитивных дисфункций у больных после лапароскопической холецистэктомии.

На основе стабилографических исследований разработан показатель, оценивающий компенсацию антиоксидантной системы у пациентов при лапароскопической холецистэктомии (Патент РФ № 2594976), что позволяет использовать его в качестве критерия периоперационного назначения антиоксидантов: значения показателя  $P \leq 130$  свидетельствуют о значительной декомпенсации системы антиоксидантной защиты (необходимо назначать антиоксиданты); при  $P = 130-150$  – средняя степень декомпенсации (назначение антиоксидантов желательно); при  $P \geq 150$  – хорошая компенсация системы антиоксидантной защиты (антиоксиданты не имеют абсолютных показаний).

Включение в стандартную терапию больных в периоперационном периоде на протяжении двух суток натрия фумарата и метилэтилпиридинола, обладающих антиоксидантной и антигипоксической активностью, позволяет существенно уменьшить, а в отдельных случаях и устранить нарушение когнитивных функций у пациентов, перенесших лапароскопическую холецистэктомию.

**Теоретическая и практическая значимость.** Сравнительный анализ результатов лечения пациентов по стандартной схеме с добавлением антигипоксантов-антиоксидантов позволил раскрыть механизмы послеоперационных когнитивных дисфункций у пациентов после лапароскопической холецистэктомии, что послужило патогенетическим обоснованием эффективности применения натрия фумарата и

метилэтилпиридинола при лапароскопической холецистэктомии с целью предупреждения послеоперационных когнитивных дисфункций.

В результате комплексного обследования пациентов в различные периоды после выполнения лапароскопической холецистэктомии предложен простой в техническом исполнении неинвазивный метод определения показателя компенсации антиоксидантной защиты, основанный на данных стабิโลграфических исследований.

Установлено, что уменьшение площади статокинезиограммы при открытых глазах следует расценивать как объективный показатель нарушения стато-локомоторных функций, свидетельствующий об истощении антиоксидантной системы больного. Его следует воспринимать в качестве маркера формирования послеоперационных когнитивных дисфункций у пациентов после лапароскопической холецистэктомии и целесообразности назначения в периоперационном периоде препаратов, обладающих антигипоксической и антиоксидантной активностью.

**Методология и методы исследования.** С помощью инструментальных, функциональных, иммунохимических, биофизических и статистических методов исследования изучены патогенетические факторы развития когнитивных дисфункций у пациентов после лапароскопической холецистэктомии, а также способы их прогнозирования и коррекции, позволяющие в периоперационном периоде профилактировать их прогрессирование. Методология диссертационной работы включает анализ отечественной и зарубежной литературы, предложение цели и задач исследования. Для решения поставленных задач было выполнено открытое одноцентровое проспективное рандомизированное контролируемое сравнительное исследование.

Участников клинического исследования обследовали в соответствии с разработанным и утвержденным дизайном, стандартами и правилами клинической практики в РФ. Для этого использовали утвержденные протоколы терапии, стандартизованные лабораторные и инструментальные

методы исследования. В случаях нормального распределения вариационного ряда для статистического анализа применяли t-критерий Стьюдента. В противном случае, применяли непараметрические методы: критерии Манна-Уитни, Вилкоксона,  $\chi^2$ .

#### **Положения, выносимые на защиту:**

1. Нейропсихологическое тестирование больных с использованием Монреальской шкалы и стабิโลграфии позволяет прогнозировать развитие когнитивных дисфункций в периоперационном периоде у больных, перенесших лапароскопическую холецистэктомию.

2. Важнейшими патогенетическими факторами формирования когнитивных дисфункций после лапароскопической холецистэктомии являются активация процессов свободно-радикального окисления, снижение мощности системы антиоксидантной защиты, недостаточность факторов неспецифической резистентности.

3. Включение в стандартную терапию натрия фумарата и метилэтилпиридинола уменьшает интенсивность образования радикальных форм кислорода, сохраняет антиоксидантный потенциал, активирует синтез и секрецию факторов неспецифической резистентности, профилактируя развитие и выраженность когнитивных дисфункций в периоперационном периоде у больных после лапароскопической холецистэктомии.

#### **Степень достоверности и апробация результатов исследования.**

Достоверность диссертационного исследования базируется на достаточном количестве (90 пациентов) и длительности (более 3 лет) наблюдений, статистическом анализе выбранных показателей исследований с помощью параметрических (t-критерий Стьюдента) и непараметрических (критерии Вилкоксона,  $\chi^2$ , Манна-Уитни) методов и критериев включения и исключения. По дизайну проведенное исследование является открытым одноцентровым проспективным рандомизированным контролируемым сравнительным. Первичная документация проверена комиссией в соответствии с приказом ФНКЦ РР от 26.09.2019 № 02-02/25.

Материалы диссертационного исследования были доложены на следующих научно-практических конференциях и съездах: III Всероссийская заочная научная конференция для молодых ученых, студентов и школьников (Саратов, 2013); Всероссийской молодежной научной конференции «Современные биоинженерные и ядерно-физические технологии в медицине» (Саратов, 2014); X international research and practice conference (Munich, 2015); XII съезде анестезиологов и реаниматологов России (Москва, 2016); XIX юбилейной межрегиональной научно-практической конференции ПИУВ (Пенза, 2017); Межрегиональной научно-практической конференции «Диагностика, анестезия, интенсивная терапия при травме и неотложных состояниях» (Пенза, 2017).

Результаты исследования внедрены в работу отделения анестезиологии Пензенской ГКБ № 6 им. Г.А. Захарьина (Акт внедрения от 22.10.2017; Пенза), ФГБУ «3 Центральный Военный Клинический Госпиталь им. А.А. Вишневского» Министерства обороны Российской Федерации (Акт внедрения от 15.08.2019; Москва), кафедры общей патологии Института высшего и дополнительного профессионального «Федерального научно-клинического центр реаниматологии и реабилитологии» (Акт внедрения от 10.08.2019; Москва).

Апробация диссертации состоялась на заседании Ученого совета НИИ общей реаниматологии им. В.А. Неговского ФНКЦ РР 1 октября 2019 г.

**Публикации.** Основные результаты по теме исследования опубликованы в 11 работах, из них 5 статей в журналах, рекомендованных ВАК РФ, 2 статьи в зарубежных изданиях, получен патент на изобретение № RU2594976C1 «Способ снижения анестезиологического риска при проведении лапароскопической холецистэктомии».

**Личный вклад автора** заключается в формулировании цели и задач, разработке дизайна исследования анализе отечественной и зарубежной литературы, анестезиологическом обеспечении 90 пациентов, оперированных по поводу острого холецистита лапароскопическим способом. Автор лично



осуществил математическую обработку и статистический анализ полученных результатов, подготовил к публикации статьи по выполненной работе, оформил заявку на патент.

**Структура и объем диссертации.** Работа состоит из введения, двух глав собственных исследований, заключения, списка цитированной литературы. Диссертация изложена на 130 страницах машинописного текста, содержит 24 таблицы и 9 рисунков. Список литературы включает 182 источников (144 отечественных и 38 зарубежных).

## СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Материалы и методы исследования.** Дизайн исследования был одобрен локальным Этическим комитетом ФНКЦ РР (Протокол № 3/19/11 от 18.09.2019 г.). На основании письменного согласия каждого больного на операцию, анестезию и клиническое обследование было обследовано и пролечено 90 пациентов, поступивших в отделение анестезиологии с тяжестью состояния I-III по ASA в период 2013-2019 гг. Больные перенесли лапароскопическую холецистэктомию по поводу желчнокаменной болезни. Контролем служила группа из 24 здоровых добровольцев. Исследование клиническое, открытое, сравнительное, рандомизированное.

**Критерии включения:** пациенты, перенесшие ЛСХЭ по поводу желчнокаменной болезни желчнокаменной болезни; пациенты с неосложненными формами острого холецистита; добровольное информированное согласие на клиническое исследование; удовлетворительное или средней степени тяжести состояние пациента, в анамнезе у которых не было тяжелой черепно-мозговой травмы; благоприятный неврологический и психиатрический анамнез; отсутствие нарушений мозгового кровообращения и алкоголизма в анамнезе (I-III по ASA).

**Критерии исключения:** пациенты при ЛСХЭ по поводу других заболеваний, кроме желчнокаменной; пациенты с декомпенсированными

сопутствующими заболеваниями; пациенты, не давшие добровольного информированного согласия на клиническое исследование; тяжесть общего состояния выше III по ASA.

Пациенты были разделены на 3 группы по 30 человек в каждой, рандомизация осуществлялась методом случайной выборки. Пациенты I группы в процессе лечения антиоксидантную терапию не получала. Пациенты II группы в процессе лечения получали интраоперационно в составе инфузионной терапии натрия фумарат в количестве 800 мл ежедневно в течение двух дней, а III группы – метилэтилпиридинол в объеме 800 мл. Оперативное вмешательство осуществлялось под общей многокомпонентной анестезией с ИВЛ.

Для оценки интенсивности процессов свободнорадикального окисления и антиоксидантной активности крови исследовали спонтанную и люминолзависимую хемилюминесценцию цельной гепаринизированной крови на приборе «ХМЛ-003» (Россия), рассчитывали РСС-тест, отмеченный Патентом РФ № 2457488, и антиоксидантный статус (AOST). Антиоксидантный статус сыворотке крови исследовали фотометрическим методом на приборе ХЛМ-003, используя наборы фирмы «Биохиммак» (Россия). Уровень цитокинов ФНО- $\alpha$ , ИЛ-18 в сыворотке крови определяли методом ИФА, используя наборы фирмы «Вектор-Бест». С-реактивный белок определяли иммунотурбидиметрическим методом наборами фирмы «Диакон». Когнитивные функции оценивались по Монреальской шкале (тест MoCA, 2004). Стабилографические исследования проводились на компьютеризированном стабилографе «ST-150»; программное обеспечение Stabip, разработанное компанией «Биософт-М».

Статистическая обработка осуществляется с использованием прикладных компьютерных программ Statistica 6.0 с использованием методов непараметрической статистики. Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ . Качественные переменные описывали абсолютными и

относительными частотами. Количественные признаки представлены медианой и интерквартильным размахом Me [LQ; HQ].

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Результаты исследования и их обсуждение.** Обследование больных, которым не проводилась антиоксидантная терапия, представляло особый интерес в качестве группы сравнения с группами пациентов, получающими антиоксиданты. До операции установлены статистически более высокие показатели ЧСС, систолического и диастолического артериального давления по сравнению с показателями в контрольной группы. На 2-е сутки после операции эти показатели снижались и не отличались от значений в группе здоровых доноров. Уровень нейтрофилов был достоверно выше по сравнению с контрольной группой на всех этапах исследования (таблица 1).

Наиболее высокие значения спонтанной ХЛ крови были выявлены на 2-е сутки послеоперационного периода. Оценка РСС-теста показала наличие статистически более низких значений по сравнению с контролем на 2-е сутки после операции. Учитывая нарастание значений ХЛ именно на 2-е сутки, низкие значения РСС-теста могут свидетельствовать о снижении резерва активации при воздействии на нейтрофилы эндогенных субстанций.

Уровень СРБ в сыворотке крови пациентов I группы по сравнению с аналогичными значениями в группе здоровых лиц был статистически значимо более высоким на всех этапах обследования. Оценка уровня ФНО- $\alpha$  до операции позволила установить более высокие показатели по сравнению с контролем по Вальд-Вольфовицу ( $p = 0,04$ ). На 2-е и 3-е сутки значения ФНО- $\alpha$  также были более высокими уже при сравнении средних рангов по Манну-Уитни. Уровень другого провоспалительного цитокина – ИЛ 18 оказался более низким по сравнению с контролем по Вальд-Вольфовицу до операции и на 3 сутки послеоперационного периода ( $p = 0,03$  и  $0,003$ ).

Т а б л и ц а 1 – Гематологические и метаболические нарушения у больных после лапароскопической холецистэктомии, Me [LQ; HQ]

Время обследования	К-во нейтрофилов ( $10^9/л$ )	Спонтанная ХЛ, у.е.	РСС – тест, у.е.	АОСТ, мкмоль/л	СРБ, мг/л	ФНО- $\alpha$ , пг/мл	ИЛ-18, пг/мл
До операции	5,16 * [4,14; 7,28]	2,65 [1,96; 4,88]	0,46* [-0,41; +1,33]	299,7 [256,7; 326,1]	8,0 * [3,0; 17,0]	2,5 * [0,9; 3,3]	88,9 * [51,2;16 1,9]
24 часа после операции	6,00 * [4,70; 7,30]	4,84* <sup>^</sup> [3,00; 6,50]	-2,00 * <sup>^</sup> [-3,00; +0,10]	267,5* [196,0; 300,0]	23,0 * <sup>^</sup> [15,0; 65,0]	3,10 * <sup>^</sup> [3,0; 4,0]	77,50 * <sup>^</sup> [45,0;15 4,6]
48 часов после операции	6,90 * <sup>^</sup> [5,88; 9,10]	2,49 [1,45; 4,17]	0,12* <sup>^</sup> [-1,83; +1,49]	299,0 [256,7; 333,0]	41,0 * <sup>^</sup> [27,0; 115,0]	2,0 * [1,8; 2,5]	68,8 * <sup>^</sup> [37,9;13 6,5]
Контроль	3,55 [2,85; 4,20]	2,53 [1,39; 2,90]	1,30 [-0,11; +2,05]	306,6 [268,0; 328,5]	3,0 [2,5; 5,5]	0,5 [0,4; 1,3]	111,05 * [60,0;12 1,3]

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; <sup>^</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к дооперационным значениям

Значения параметров антиоксидантного статуса крови (АОСТ) достоверно снижались через 24 часа после ЛСХЭ и были ниже контрольных значений. На этапе обследования больных до операции выявлена положительная корреляционная связь ( $r = 0,64$ ;  $p = 0,00013$ ) между уровнем спонтанной ХЛ и СРБ, что отражало воспалительную реакцию организма, и отрицательную корреляционную зависимость между ХЛ и антиоксидантной активностью ( $r = -0,69$ ,  $p = 0,0006$ ), что могло свидетельствовать о ингибировании антиоксидантных ферментов при активации процессов

свободно-радикального окисления. повышении уровня свободных радикалов кислорода.

Использование теста МоСА являлась в нашем исследовании «золотым стандартом» диагностики когнитивных дисфункций. Отмечали достоверное снижение параметров монреальского теста через 24 часа. По сравнению с данными контрольной группы показатели МоСА-теста как через 24, так и 48 часов после операции оказались статистически значимо более низкими. При сравнении средних значений параметров Монреальской шкалы через 24 и 48 часов после операции с дооперационным периодом разница составила 20,26% и 20,15% (таблица 2). Через 48 часов после операции выявлена корреляционная связь между значениями МоСА и уровнем AOST ( $r = 0,46$ ;  $p = 0,036$ ), свидетельствуя о том, что низкий уровень антиоксидантной активности соответствовал низким значениям Монреальской шкалы. Это подтверждает участие продуктов свободно-радикального окисления в патогенезе развития когнитивных расстройств.

Т а б л и ц а 2 – Динамика значений МоСА (баллы) у больных 1-й группы, Me [LQ; HQ]

До операции	Через 24 часа после операции	Через 48 часов после операции	Контрольная группа
27,0 [26,0; 28,0]	21,0* <sup>^</sup> [21,0; 22,0]	23,0* <sup>^</sup> [22,0; 25,0]	28,0 [27,0;29,0]

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; <sup>^</sup> –  $p < 0,05$  по отношению к дооперационным значениям

До операции установлено статистически значимое смещение центра давления (ЦД) по сравнению с контролем относительно оси Y в отрицательную сторону в положении «ОГ» и «ЗГ» (таблица 3). На 2-е сутки наблюдали статистически значимое смещение  $\sim Y(\text{ОГ})$  и  $\sim Y(\text{ЗГ})$  в положительную сторону, в результате чего положение ЦД (ОГ) не

отличалось от значений в контрольной группе, что могло свидетельствовать о снижении у больных болевого синдрома. Нами были выявлены стабิโลграфические показатели, которые имели статистически значимые различия с контрольной группой на всех этапах исследования: повышение значений  $\max Y(\text{ОГ})$  и  $\max Y(\text{ЗГ})$ ,  $\text{DX}(\text{ОГ})$ . На 2-е и 3-е сутки наблюдали повышение по сравнению с контролем максимальной амплитуды ЦД по оси X (ОГ).

Т а б л и ц а 3 – Влияние лапароскопической холецистэктомии на стабิโลграфические показатели, Me [LQ; HQ]

Время обследования	До операции	Через 24 часа после операции	Через 48 часов после операции	Контрольная группа
$\sim X(\text{ОГ}), \text{мм}$	0,80* [-3,38;6,16]	0,67* [-4,59;8,16]	0,93* [-4,41;6,12]	-2,38 [-6,00;4,18]
$\sim X(\text{ЗГ}), \text{мм}$	0,54* [-4,78;6,88]	2,03* ^ [-5,32;8,44]	0,89* ^ [-5,56;3,87]	-2,63 [-4,40;3,53]
$\text{DX}(\text{ЗГ}), \text{мм}$	16,40* [8,56;24,60]	17,70* [8,98;22,90]	12,45^ [7,35;18,60]	10,85 [5,07;26,05]
$\sim Y(\text{ОГ}), \text{мм}$	-30,60* [-39,30;-14,30]	-18,95*^ [-35,00;-9,08]	-24,50*^ [-30,30;-6,93]	-14,80 [-21,90;-9,69]
$\max Y(\text{ЗГ}), \text{мм}$	27,00* [23,00;36,10]	26,05* [15,50;39,00]	25,85* [19,20;35,50]	16,41 [12,25;18,80]
$\text{DY}(\text{ОГ}), \text{мм}$	19,20 [16,60;36,80]	22,15* [16,10;36,40]	23,30*^ [14,00;28,80]	16,00 [9,90;30,05]

Примечание: \* –  $p < 0,05$  по сравнению с контрольной группой; ^ –  $p < 0,05$  по отношению к дооперационным значениям; ОГ – открытые глаза, ЗГ – закрытые глаза

Через 24 часа после операции выявлено статистически значимое увеличение по сравнению с контролем площади статокинезиограммы  $S(OГ)$  323,0 и уровнем  $S(OГ)$  до операции -230,0; через 48 часов данные показатели снижались, но оставались выше дооперационного уровня. Уровень  $S(ЗГ)$  на 2-е сутки не отличался от контрольных значений. Однако, была выявлена тенденция повышения  $S(ЗГ)$  на 2-е сутки по сравнению с показателями до ( $p = 0,06$ ) и через 48 часов ( $p = 0,04$ ) после операции. На 2-е сутки выявлена корреляционная зависимость между параметрами монреальской шкалы и площадью статокинезиограммы ( $OГ$ ) ( $r = -0,48$ ;  $p = 0,01$ ). Также на 2-й день выявлена корреляция значений  $MoCa$  с коэффициентом Ромберга ( $r = 0,45$ ;  $p = 0,02$ ). Индекс LFS в положении «ЗГ» на 2-е сутки после операции был достоверно ниже аналогичных показателей до операции и показателей в контроле. На 3-е сутки установлена корреляция значений ХЛ с LFS( $OГ$ ) ( $r = -0,4$ ;  $p = 0,02$ ) с площадью  $S(OГ)$  ( $r = +0,47$ ;  $p = 0,008$ ), что указывает на взаимосвязь данных показателей с процессами свободно-радикального окисления.

Через 48 часов после операции продолжали наблюдать достоверно более высокие значения, по сравнению с аналогичными значениями в контрольной группе, следующих показателей:  $maxX(OГ)$ ;  $maxY$  « $OГ$ » и « $ЗГ$ » и  $DX(OГ)$ . На 3-е сутки установлена корреляционная связь между значениями ХЛ и LFS( $OГ$ ) ( $r = -0,4$ ;  $p = 0,02$ ) и площадью  $S(OГ)$  ( $r = 0,47$ ;  $p = 0,008$ ), что указывает на увеличение площади статокинезиограммы и снижение LFS при увеличении процессов свободно-радикального окисления. Уровень общей антиоксидантной активности коррелировал с уровнем 60% энергии относительно саггитальной области  $F60\% Y(OГ)$  ( $r = -0,53$ ;  $p=0,01$ ) и частотой колебаний по оси  $Y$  ( $FY(OГ)$ ) ( $r = -0,57$ ,  $p=0,007$ ). Данная корреляция показывает соответствие больших значений AOST более низким значениям 60% энергии спектра колебаний и частоты колебаний по оси  $Y$ .

Для более детального сравнения значений  $P$  был проведен частотный анализ указанного показателя в динамике обследования, который показал, что

через 24 часа после операции отмечается увеличение (в 1,75 раза) количества больных с выраженной декомпенсацией антиоксидантной защиты и снижение количества больных со средним уровнем декомпенсации (в 2 раза), тогда как число больных с показателями Р более 150 осталось практически на том же уровне.

Анализ уровня ФНО- $\alpha$  выявил более низкие значения по сравнению с контролем у больных до операции, через 24 и через 48 часов ( $p = 0,034$ ) после операции. Снижение уровня данного цитокина в сыворотке крови может быть обусловлено дезинтоксикационным действием натрия фумарата. Оценка уровня ИЛ-18 показала отсутствие статистически достоверных различий показателей как по сравнению с контролем, так и в динамике наблюдения. На 2-е и 3-и сутки послеоперационного периода отмечено резкое возрастание СРБ, в результате чего его уровень стал более высоким по сравнению с контролем ( $p < 0,05$ ). Через 24 часа после операции выявлена корреляционная связь СРБ и АОСТ ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,043$ ). Корреляционный анализ позволил выявить высокий уровень связи спонтанной ХЛ с РСС-тестом до- ( $r = -0,82$ ;  $p = 0,0001$ ) и через 24 часа после операции ( $r = -0,51$ ;  $p = 0,0002$ ).

Результаты значений шкалы МоСА до операции, через 24 и 48 часов после операции оказались достоверно ниже по сравнению с контролем. При этом наиболее низкие значения МоСА-теста зарегистрированы у больных через 24 часа после ЛСХЭ – 24,0 баллов. Однако, разница средних значений до операции и через сутки после операции составила 9,2%, что не позволяет говорить о наличии у больных II группы когнитивных дисфункций.

Оценка данных стабиллографии до операции, позволила установить достоверное смещение ЦД(ОГ) по оси Y в отрицательную сторону, на 2-е сутки наблюдали тенденцию к смещению  $\sim Y$ (ОГ) в положительную сторону, в результате чего положение ЦД относительно оси Y не отличалось от значений в контрольной группе. Также были выявлены показатели, которые имели различия с контрольной группой на всех этапах исследования: max



Y(ОГ), max Y(ЗГ), L (ОГ), V (ОГ), E<sub>i</sub> (ОГ). На 2 и 3-е сутки наблюдали статистически значимые повышенные показатели максимальной амплитуды ЦД по оси X(ОГ) по сравнению с контролем. На 2-е сутки также выявлена отрицательная корреляционная связь параметров монреальской шкалы и площади статокинезиограммы ( $r = -0,44$ ;  $p = 0,003$ ), при этом только в положении ЗГ. Статистически достоверные изменения при сравнении показателя «Р» с контролем были зарегистрированы только до операции, при сравнении показателей Р в динамике по Friedmann достоверные различия не выявлены. Оценка корреляционных связей позволила установить положительную зависимость показателя компенсации антиоксидантной активности с РСС-тестом у больных через 24 часа после операции ( $r = +0,52$ ;  $p = 0,024$ ), который, в свою очередь, имел стабильную отрицательную корреляцию со спонтанной ХЛ.

У больных III группы установлены более высокие значения абсолютного количества нейтрофилов по сравнению с контролем до операции ( $p = 0,0007$ ), на 2-е ( $p = 0,007$ ) и 3-и сутки ( $p = 0,043$ ) после оперативного вмешательства. Оценка уровня люминолзависимой ХЛ установила отсутствие достоверных различий по сравнению с контролем и в динамике обследования больных. Значения РСС-теста до операции и в послеоперационном периоде не отличались от значений в контрольной группе. Сравнение различий показателей в динамике выявило снижение РСС-теста через 48 часов по сравнению с дооперационным уровнем ( $p < 0,05$ ). При оценке AOST были отмечены статистически значимые различия по сравнению с группой контроля только до операции ( $p = 0,04$ ). В динамике наблюдения не установлено достоверных различий данного показателя.

Анализ уровня ФНО- $\alpha$  показал его более низкие значения ( $p < 0,05$ ) на всех этапах исследования по сравнению с контрольной группой. Снижение уровня данного цитокина может быть связано с антитоксическим действием препарата. Оценка уровня ИЛ-18 позволила выявить отсутствие статистически значимых различий показателей как по сравнению с

контрольной группой, так и в динамике наблюдения. Изменения уровня СРБ до операции по сравнению с контролем оказался недостоверным, нарастая, на 2-е и 3-и сутки после операции. Через 24 часа после операции выявлена отрицательная корреляционная связь С-реактивного белка с уровнем АОСТ ( $r = -0,55$ ;  $p = 0,01$ ). На всех этапах обследования выявлена отрицательная корреляционная связь спонтанной ХЛ и РСС-теста (соответственно: до операции  $r = -0,78$ ,  $p = 0,00006$ ; через 24 часа –  $r = -0,49$ ;  $p = 0,02$ ; через 48 часов –  $r = -0,6$ ;  $p = 0,01$ ).

Сравнительный частотный анализ распределения пациентов в зависимости от градации показателя «Р» выявил, что в группах II и III, на 2-е сутки после операции не возросло число пациентов с уровнем «Р» менее 130 в отличие от больных группы I, в которой число таких больных увеличилось в 1,75 раза. У больных, получавших периоперационно антиоксиданты, не наблюдали в отличие от больных группы I снижения показателя компенсации антиоксидантной защиты. Другим, на наш взгляд, важным следствием данного раздела работы является то, что при высоком резерве реактивности нейтрофилов в организме имеется высокая компенсаторная активность антиоксидантной системы.

Таким образом, у больных III группы, которым проводилось введение метилэтилпиридинола, уровень антиоксидантной активности после операции не отличался от значений контрольной группы. Также не выявлено статистически значимых различий по сравнению с контролем показателей спонтанной ХЛ, РСС-теста, ИЛ18. Уровень ФНО был достоверно ниже контрольного уровня, тогда как значения СРБ были достоверно выше значений в контроле. При этом СРБ на 2-е сутки отрицательно коррелировал с антиоксидантной активностью. Также была отмечена взаимосвязь люминолзависимой ХЛ и РСС-теста.

## ВЫВОДЫ

1. Согласно результатам нейропсихологического тестирования, у пациентов при лапароскопической холецистэктомии на фоне стандартной терапии отмечаются послеоперационные когнитивные дисфункции (нарушения внимания, концентрации, исполнительной функции, памяти, языка, зрительно-конструктивных навыков, абстрактного мышления, счета и ориентации).

2. Нарушения когнитивной функции у пациентов при лапароскопической холецистэктомии на фоне стандартной терапии подтверждаются данными Монреальской шкалы (тест MoCA), стабิโลграфических данных.

3. Фактором развития когнитивной дисфункции является дефицит антиоксидантной защиты, снижение содержания фактора некроза опухоли  $\alpha$  и повышение уровня интерлейкина-18 на фоне увеличенной концентрации С-реактивного белка в плазме крови, что проявляется активацией процессов СРО, снижением мощности антиоксидантной системы и факторов неспецифической резистентности.

4. Периоперационное использование антигипоксантов и антиоксидантов позволяет профилактировать развитие послеоперационных когнитивных дисфункций у пациентов при лапароскопической холецистэктомии, что проявлялось достоверным увеличением баллов шкалы MoCA как на 2-е, так и 3-е сутки послеоперационного периода в отличие от пациентов со стандартной терапией, где наблюдалось уменьшение значения суммы монреальской шкалы более чем на 20%.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В периоперационном периоде лапароскопической холецистэктомии с целью определения компенсаторных возможностей антиоксидантной защиты рекомендуется проведение стабилографических исследований.

2. Определение показателя компенсации антиоксидантной защиты позволяет использовать его в качестве критерия периоперационного назначения антиоксидантов: значения показателя  $P \leq 130$  – значительная декомпенсация системы антиоксидантной защиты (необходимо назначать антиоксиданты); при  $P = 130-150$  – средняя степень декомпенсации (назначение антиоксидантов желательно); при  $P \geq 150$  – хорошая компенсация системы антиоксидантной защиты (антиоксиданты не имеют абсолютных показаний).

3. Определение площади статокинезиограммы отражает нарушение стато-локомоторных функций в группах больных, не получающих антиоксиданты, и может служить дополнительным критерием для их назначения.

### Список сокращений и условных обозначений

ИЛ-18	– интерлейкин -18
ЛСХЭ	– лапароскопическая холецистэктомия
РСС-тест	– разница спонтанной светосуммы
СРБ	– С-реактивный белок
ЖКБ	– желчнокаменная болезнь
ФНО- $\alpha$	– фактор некроза опухолей- $\alpha$
ХЛ	– хемилюменесценция
ЦД	– центр давления пациента на платформу
AOST	– антиоксидантный статус
MoCA	– Монреальская шкала оценки когнитивных расстройств

## Список публикаций по теме исследования

1. Network analyzer for remote rehabilitation of patients with postural deficiencies / T.V. Istomina, A.I. Safronov, V.V. Istomin, I.A. Filatov, D.A. Zagrebin, D.M. Puchinian, A.V. Kondrashkin, S.A. Karpickaya // Biomedical Engineering. – 2014. – Т. 48, № 3. – С. 120-125.

2. Многоканальный сетевой анализатор биопотенциалов для дистанционного управления реабилитацией больных с постуральным дефицитом / Т.В. Истомина, И.А. Филатов, А.И. Сафронов, В.В. Истомин, Д.А. Загребин, Д.М. Пучиньян, А.В. Кондрашкин, С.А. Карпицкая // Медицинская техника. – 2014. – № 3(285). – С. 9-14.

3. Сафронов А.И., Истомина Т.В., Васильков В.Г., Карпицкая С.А. Клиническое использование стабилотографа для поиска дополнительных критериев адекватности анестезии // «XXI век: Итоги прошлого и проблемы настоящего <sup>плюс</sup>»: Периодическое научное издание. – Пенза: Изд-во Пенз. гос. технол. ун-та, 2014. - №01(17). – С. 193-196.

4. Stabilometric criteria of anesthesia / A.I. Safronov, S.A. Karpitskaya, T.V. Istomina, V.V. Istomin, N.Yu. Kosenok // Science and Education: materials of the X international research and practice conference, Munich, December 9th – 10th, 2015 / publishing office Vela Verlag Waldkraiburg – Munich – Germany, 2015. – P. 231-234.

5. Карпицкая С.А., Сафронов А.И., Истомина Т.В. Стабилографический мониторинг у больных при лапароскопической холецистэктомии // XXI век: итоги прошлого и проблемы настоящего <sup>плюс</sup>: Периодическое научное издание. – Пенза: Изд-во Пенз. гос. технол. ун-т, 2015. – № 05(27). – С. 223-226.

6. Карпицкая С.А. Использование антиоксидантной защиты для стабилизации статико-локомоторных функций – признаков послеоперационных когнитивных дисфункций при лапароскопической

холецистэктомии / С.А. Карпицкая, А.М. Харисов, А.Р. Хайрулин, А.В. Ершов // Военно-медицинский журнал. – 2019. – Т. 340, № 7. – С. 75-79.

7. Патент 2594976 Способ снижения анестезиологического риска при проведении лапароскопической холецистэктомии / Сафронов А.И., Киреев А.В., Васильков В.Г., Карпицкая С.А. – Заявл. 06.02.2016; зарегистрирован в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 28.07.2016.

На правах рукописи

**Карпицкая Софья Анатольевна**

**ВЛИЯНИЕ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ  
ХОЛЕЦИСТЭКТОМИИ НА СТАТО-ЛОКОМОТОРНЫЕ ФУНКЦИИ  
ПАЦИЕНТА ПРИ АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЕ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

---

Подписано в печать 18.11.19

Формат 60×84/16

П.л. – 1,0

Способ печати – оперативный

Тираж 100 экз.