

С.П. Новиков<sup>1</sup>  
Л.А. Кириллова<sup>1</sup>  
П.С. Новикова<sup>2</sup>  
И.В. Твердохлеб<sup>2</sup>

<sup>1</sup> КУ «Днепропетровская городская многопрофильная клиническая больница №4 Днепропетровского областного совета»

<sup>2</sup> ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины»

Надійшла: 17.01.2018

Прийнята: 22.02.2018

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2018.1.29-36>

УДК 616-089.5-036.17

## ОПТИМИЗАЦИЯ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА. ЧАСТЬ 3: КЛИНИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ

*Morphologia*. – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 29-36.

© С.П. Новиков, Л.А. Кириллова, П.С. Новикова, И.В. Твердохлеб, 2018

✉ [nova73@ua.fm](mailto:nova73@ua.fm)

Novikov S.P., Kirillova L.A., Novikova P.S., Tverdokhle I.V. Optimization of anesthetic management of surgical treatment of colorectal cancer. Part III: clinical and morphological aspects.

**ABSTRACT. Background.** Interest in the study of the properties of sevoflurane, increased in recent years due to its influence on hemodynamics and morphological condition of the respiratory department of lungs, causes advisability of analyzing the structure of organs directly involved in the reactions of radical surgery for colorectal cancer. **Objective.** The purpose of research is to select the optimal method of anesthesia protection of patients from operating aggression during surgical treatment of colorectal cancer, comparative analysis of tissue and cell ultrastructure in intraoperative biopsies of the colon in the conditions of application of the standard ataralgia and combined anesthesia with epidural analgesia. **Methods.** It was performed a comparative analysis of clinical and morphological data and results of treatment using total intravenous anesthesia followed analgesia with opiates analgesics, and combined techniques using low-flow sevoflurane anesthesia and epidural analgesia, followed by prolonged epidural anesthesia. **Results.** It was shown a significant advantage of combined techniques in comparison with total intravenous anesthesia due to: normodynamic type of hemodynamics during operation, possibility to extubate patient in operating room, effective analgesia in early postoperative period. Methods of prolonged epidural analgesia provided a significant need reduction for opioid analgesics, efficient analgesia in postoperative period, saved anti-tumor immunity and resistance to metastasis in patients with cancer, has provided more early resumption of intestine motor function, reduced terms of patient's staying in the intensive care unit. Implemented methodology reduced the frequency of postoperative mortality, complications, average length of hospital stay and frequency of patient returns to intensive care unit. Combined low-flow sevoflurane inhalation anesthesia and epidural analgesia with bupivacaine during radical operations followed by containment of endothelial dysfunction by limiting the destructive and degenerative changes in the endothelial cell organelles, stabilization of membranes, preventing spasm of arterioles, stasis and erythrocyte sludge. **Conclusion.** Combined techniques of low-flow sevoflurane anesthesia and epidural analgesia, followed by prolonged epidural anesthesia is an optimal method of anesthesia protection of patients from operating aggression during surgical treatment of colorectal cancer. Methods of epidural analgesia versus opioid analgesia leads to a significant reduction of the phenomena of infiltration, perivascular and interstitial edema in the composition of the intestinal wall in the area of surgical procedure..

**Key words:** colorectal cancer, low-flow anesthesia, combined anesthesia, electron microscopy.

### Citation:

Novikov SP, Kirillova LA, Novikova PS, Tverdokhleb IV. [Optimization of anesthetic management of surgical treatment of colorectal cancer. Part III: clinical and morphological aspects]. *Morphologia*. 2018;12(1):29-36. Russian.

### Введение

Ведущим методом в лечении рака прямой кишки до настоящего времени остается хирургический. Данные вмешательства относятся к группе с высокой степенью травматичности, т.к. требуют проведения вмешательств, сопровождающихся лимфодиссекцией, формированием трансплантатов для проведения сфинктеросо-

храняющих операций. В последнее время сместились взгляды в сторону радикализма в отношении операбельности пациентов со злокачественными новообразованиями органов брюшной полости на поздних стадиях, увеличилось количество расширенных радикальных вмешательств, затрагивающих ряд стрессогенных органов и тканей. Чем массивнее повреждение тканей, тем

более выражены сопровождающая его воспалительная реакция и интенсивность послеоперационного болевого синдрома [1-3].

Улучшение отдаленных результатов лечения рака прямой кишки может быть достигнуто за счет улучшения диагностики этого заболевания с одной стороны, и разработки комбинированных и комплексных методов лечения – с другой стороны. Так как хирургический метод является основным методом лечения рака, становится актуальным вопрос о том, как влияет метод обезболивания и послеоперационной аналгезии на процессы метастазирования и выживаемость онкологических больных, требующих хирургического лечения и соответственно адекватного обезболивания. Значительное уменьшение количества опиоидных анальгетиков и качество обезболивания у пациентов онкологического профиля за счет использования регионарных методик особенно актуально, так как снижается выраженность отрицательных эффектов наркотических препаратов, в том числе угнетение иммунитета и устойчивости к метастазированию. Доказано прямое влияние агонистов  $\mu$ -опиатных рецепторов на развитие и прогрессию рака [4, 5]. Показано, что механическое повреждение вызывает подавление активности естественных киллеров и распространение опухолевого процесса в эксперименте [6].

Местные анестетики обладают противовоспалительными свойствами: в низких концентрациях они тормозят избыточную активацию полиморфноядерных клеток, их адгезию к эндотелиальным клеткам, угнетают высвобождение гистамина, снижая экссудацию плазменных компонентов, блокируют высвобождение лейкотриена  $B_4$ , который вместе с простагландином  $E_2$  играет основную роль в формировании тканевого отека [7]. Снижается частота послеоперационных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в условиях длительной эпидуральной инфузии за счет увеличения объемного кровотока в нижних конечностях путем симпатической блокады, снижения концентрации в плазме фактора VIII и Виллебранда [8]. Показано, что многие метастатические раковые клетки экспрессируют на своей поверхности вольтаж-зависимые натриевые каналы, причем плотность экспрессии в метастатических клетках выше, чем в клетках первичной опухоли. При блокаде местными анестетиками натриевых каналов подавляется способность к миграции метастатических клеток [9].

Интерес к изучению свойств севофлурана, возросший в последнее время в связи с его влиянием на гемодинамику [10] и морфологическое состояние респираторного отдела легких [11, 12], обуславливает целесообразность анализа структуры органов, непосредственно участвующих в реакциях на радикальные оперативные вмешательства по поводу колоректального рака. Учи-

тывая, что прямое ультраструктурное исследование толстого кишечника является наиболее точным инструментом для оценки патоморфологических изменений при различной патологии [13, 14], представляется актуальным электронномикроскопическое изучение интраоперационных биоптатов участков толстой кишки, прилежащих к неопластически пораженной колоректальной зоне, в условиях различных вариантов анестезиологического обеспечения радикальных вмешательств.

**Цель** исследования – улучшение качества анестезиологической защиты больных от операционной агрессии, обеспечение оптимального послеоперационного обезболивания, сопоставительный анализ тканевой и клеточной ультраструктуры в интраоперационных биоптатах толстой кишки в условиях применения стандартной атаралгезии и комбинированной анестезии с эпидуральной аналгезией.

#### **Материалы и методы**

Исследовано 70 пациентов, которым показано радикальное оперативное вмешательство по поводу колоректального рака. Критерии исключения: санитарные оперативные вмешательства; ургентные оперативные вмешательства; декомпенсированная сердечно-сосудистая патология; пациенты, у которых диагностированы отдаленные метастатические поражения. Пациенты были разделены на две клинические группы.

Анестезиологическое обеспечение в 1-й группе: стандартная атаралгезия (сибазон, фентанил, тиопентал натрия) с миоплегией (дитилин, ардуан). Послеоперационное обезболивание: декскетпрофен (Дексалгин) 50 мг в/м 3р/сут + опиоидные анальгетики (морфин) для достижения значений визуальной аналоговой шкалы до 4 баллов.

Анестезиологическое обеспечение во 2-й группе: комбинированная анестезия с использованием севофлурана и эпидуральной аналгезии. Технически пункцию эпидурального пространства проводили на уровне  $L_1 - L_2$  с последующей катетеризацией эпидурального пространства в краниальном направлении. Индукция: фентанил 5,0 мкг/кг, пропофол – 1,5-2,0 мг/кг, миоплегия - дитилин 2 мг/кг. Поддержание анестезии проводили с помощью наркозной станции Leon («HEINEN», Austria), где создавали МАК севофлурана 0,5-0,6 в потоке кислородно-воздушной смеси 0,8-1,0 л/мин в комбинации с болюсным введением фентанила 0,2 мг/ч. Эпидурально вводился 0,25% раствор бупивакаина (Лонгокаин) в объеме 12-15 мл с содержанием 0,05 мг фентанила. За 30 мин до окончания оперативного вмешательства в/в вводились 1000 мг парацетамола (Инфулган).

Качественную эффективность аналгезии в послеоперационном периоде оценивали с помощью визуальной аналоговой шкалы (ВАШ).

Исследования боли проводились как в покое, так и при движении пациента. В первые 8-12 часов послеоперационного периода оценку болевого синдрома проводили каждые 30 мин, в последующем – каждые 2 часа. Ориентировались на критерий максимально допустимой интенсивности боли 3 балла в покое и 4 балла при движении пациента.

Начиная со вторых суток как стандарт лечения в послеоперационном периоде в обеих группах применяли методику гипербарической оксигенации. В нашей практике сеансы ГБО проводились в следующем режиме: 1,3-1,5 атм, изопрессия 30-40 минут, 3-5 сеансов. Данный метод приводит к увеличению парциального давления кислорода в жидких средах организма, повышает его диффузию в гипоксические участки тканей.

Для электронномикроскопического исследования во время радикального оперативного вмешательства из участков макроскопически неизменной толстой кишки, прилежащих к неопластически пораженной колоректальной зоне, извлекались биоптаты размером 1 мм<sup>3</sup>. Образцы в течение двух часов фиксировали при +2°C в 3%-ном растворе глутарового альдегида, приготовленного на 0,2М фосфатном буфере (рН 7,4). Материал переносили для постфиксации в 1%-ный забуференный (рН 7,4) раствор тетраоксида осмия ("SPI", США) на один час. Обезживали образцы с помощью пропиленоксида в растворах возрастающей концентрации. Для изготовления эпоксидных блоков использовали композицию эпон-аралдит. Ультратонкие срезы получали на ультрамикротоме УМТП-6М ("SELMI", Украина). Исследования проводились с помощью трансмиссионного электронного микроскопа ПЭМ-100-01 ("SELMI", Украина) при ускоряющем напряжении 65-90 кВ и первичных увеличениях от 2000 до 80000. В целом, электронномикроскопическое исследование проводили по стандартной схеме [15, 16].

Исследования были проведены с учетом принципов медицинской и биологической этики [17, 18].

### Результаты и их обсуждение

В интраоперационном периоде при оценке показателей гемодинамики на всех этапах исследования направленность сдвигов среднего артериального давления не достигала степени достоверности ( $p > 0,05$ ), однако во 2-й группе показатели были ниже 80-90 мм рт.ст. против 1-й группы – 95-98 мм рт.ст. При анализе ЧСС наблюдали более низкие значения в группе комбинированной анестезии (1-я группа - 86, 2-я группа - 78), а через 2 часа (1-я группа - 86, 2-я группа - 65) и 3 часа (1-я группа - 80, 2-я группа - 67) от начала оперативного вмешательства отмечены статистически достоверные различия ( $p < 0,05$ ). При изучении сердечного индекса (СИ) наблюдалась тенденция к его снижению в группе ата-

ралгезии на 20% через час (1-я группа – 2,8 л/мин/м<sup>2</sup>, 2-я группа – 3,5 л/мин/м<sup>2</sup>), и статистически достоверное снижение на 30-35% ( $p < 0,05$ ) начиная со второго часа оперативного вмешательства (1-я группа – 2,34 л/мин/м<sup>2</sup>, 2-я группа – 3,56 л/мин/м<sup>2</sup>). Вторым взаимосвязанным с СИ компонентом центральной гемодинамики – общее периферическое сосудистое сопротивление (ОПСС). При анализе полученных данных наблюдали снижение показателя в группе комбинированной анестезии (1-я группа – 3064-3283дин/см<sup>2</sup>×сек<sup>-5</sup>, 2-я группа – 2762-2904дин/см<sup>2</sup>×сек<sup>-5</sup>), однако направленность сдвигов не достигала степени достоверности ( $p > 0,05$ ). Комбинированная анестезия обеспечивала эукинетический тип гемодинамики, в то время как в группе атаралгезии наблюдалась тенденция к ее угнетению до гипокинезии.

После экстубации наблюдали трехкратное уменьшение значения боли по ВАШ группы комбинированной анестезии (1,53 против 4,5 балла), значительно быстрее регрессировали признаки остаточной седации (20 против 148 минут). До 95% пациентов группы комбинированной методики были экстубированы в условиях операционной. Во 2-й группе мы наблюдали меньше частоту послеоперационных ознобов, что, по нашему мнению, связано с низкой концентрацией бупивакаина 0,25%, за счет чего нет симпатического блока, отсутствием центрального угнетения терморегуляции, быстрым периодом пробуждения, а также качеством анестезии, т.к. послеоперационная боль и озноб зачастую идут рядом.

В послеоперационном периоде в первой группе расход морфина в первые сутки составил  $2,8 \pm 0,3$  мг, причём более 60% пациентов для достижения ВАШд менее 5 баллов потребовалось более 2 введений. На 2 сутки расход морфина составил  $1,7 \pm 0,25$  мг, на 3 сутки  $1,3 \pm 0,2$  мг для достижения ВАШд 4-5 баллов.

Во второй группе в первые сутки наблюдали значительное снижение интенсивности болевого синдрома, при чем только 9 пациентам (25,71%) потребовалась однократная в/м инъекция 10 мг морфина для достижения ВАШд менее 5 баллов. В следующие сутки выраженность болевого синдрома не достигала по ВАШд более 5 баллов, что не требовало дополнительного назначения опиоидных анальгетиков.

Появление единичных волн перистальтики в 1-й группе наблюдали в период  $62 \pm 6$  часа после лапаротомии против  $24 \pm 4$  часа у пациентов 2-й группы. Полное восстановление работы кишечника и отхождение газов в 1-группе отмечено к  $88 \pm 5$  часа против  $48 \pm 4$  часа послеоперационного периода. Соответственно пациенты 1-й группы находились в условиях отделения интенсивной терапии 4 суток, пациенты 2-й группы были переведены в профильное отделение на 3-и сутки.

Эпизоды тошноты и рвоты в раннем послеоперационном периоде в первой группе встречались у 13 пациентов (37,14%) против 3 пациентов второй группы (8,5%).

Таким образом, комбинированная низкопоточная ингаляционная анестезия севофлураном и эпидуральная аналгезия бупивакаином при радикальных оперативных вмешательствах по поводу колоректального рака имела преимущество перед тотальной в/в анестезией: позволила обеспечить нормодинамический тип гемодинамики на протяжении всей операции; обеспечивала эффективную аналгезию после экстубации; обеспечивала быструю регрессию признаков посленаркозной седации; снижала частоту послеоперационных ознобов; позволяла выполнить экстубацию пациента в операционной.

Внедренная методика позволила снизить частоту послеоперационной летальности, количество осложнений, среднюю продолжительность койко-дня и частоту возвратов пациентов в отделение интенсивной терапии.

Морфологически в интраоперационных биоптатах визуально неизменных участков толстой кишки, прилежащих к неопластически пораженной колоректальной зоне, обнаруживалась сохраненная структура кишечной стенки, представленной слизистой оболочкой, подслизистой основой, мышечной и серозной оболочками, хотя при электронномикроскопическом исследовании клеток указанных оболочек у больных исследуемых клинических групп наблюдались существенные различия.

В частности, при проведении стандартной атаралгезии под расширенной эпителиальной базальной мембраной в участках скопления бокаловидных клеток формировались обширные зоны интерстициального отека в составе собственной пластинки слизистой оболочки. Единичные гладкие миоциты в данных зонах имели признаки чрезмерного сокращения. В их цитоплазме наблюдались мозаичные дистрофические нарушения на фоне гиперплазии мембран гранулярной эндоплазматической сети, появлении делящихся форм митохондрий и увеличении числа рибосом и полисом. Столбчатые эпителиоциты и клетки Панета имели признаки активации внутриклеточного метаболизма, имеющего, на наш взгляд, компенсаторный характер. Часть колоноцитов, напротив, подвергалась внутриклеточной деструкции (рис. 1).

Характерным в данной клинической группе пациентов было наличие суженных гемокapилляров, заполненных деформированными эритроцитами. В большинстве наблюдений плазматические мембраны эритроцитов имели существенные повреждения. Как правило, эритроциты своими разрыхленными поверхностями находились в тесной взаимосвязи с дезорганизованными частями люминальной поверхности эндоте-

лиальных клеток. В этих участках цитоплазма эндотелиальных клеток была истонченной и насыщенной осмиофильными гомогенными массами. Перициты в непосредственной близости к описанным участкам эндотелиальных клеток имели повышенную электронную плотность и своими поврежденными кортикальными слоями объединялись с гомогенными утолщенными базальными мембранами.

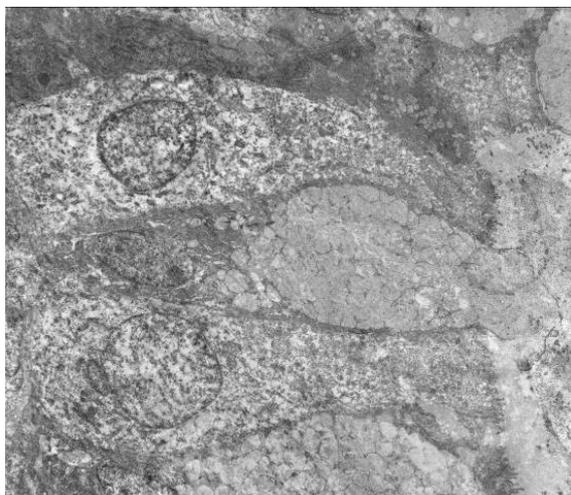


Рис. 1. Деструктивные изменения кишечного эпителия толстой кишки. Стандартная атаралгезия. Интраоперационный биоптат. Электронограмма.  $\times 5000$ .

На фоне стандартной атаралгезии цитоплазма эндотелиальных клеток в зоне органелл сохраняла типичную для нее структуру, однако большинство участков люминальной и базальной частей плазматической мембраны были разрыхлены.

На люминальной поверхности эндотелиоцитов обнаруживался волнообразной формы рельеф со значительными инвагинациями в форме кавеол, заполненными электронноплотным гомогенной консистенции материалом. В некоторых случаях люминальная поверхность эндотелия образовывала значительное количество микроворсинок, что указывало на наличие циркуляторной гипоксии. Отдельные митохондрии содержали тотально лизированные кристы и грубоволокнистый матрикс. Цистерны гранулярного эндоплазматического ретикулула были расширенными и представляли собой электроннопрозрачные вакуоли. Отмечалось обеднение мембран рибосомами. Комплекс Гольджи был редуцирован и представлен отдельно лежащими, беспорядочно ориентированными гладкими мембранами, вблизи которых располагались крупные электроннопрозрачные вакуоли, первичные и вторичные лизосомы, а также включения липидов. Цитоплазма отростков эндотелиоцитов истончена и содержала небольшое количество микропиноцитозных пузырьков. Цитоплазма базальной части эндотелиальных клеток со-

держала нечеткие профили единичных митохондрий и рибосом. Плазматическая мембрана в данных участках не обнаруживалась и вместе с базальной мембраной образовывала высокой электронной плотности гомогенный материал. Ядра таких эндотелиальных клеток были увеличенными, наполненными значительным количеством гетерохроматина.

Вокруг узких опустошенных гемокapилляров наблюдались обширные зоны периваскулярного отека и экссудации с характерной нейтрофильной инфильтрацией. Аналогичные зоны обнаруживались в составе подслизистой основы вокруг спазмированных артериол с явлениями стаза и расширенных венул, содержащих сладжи эритроцитов и фестончатые эндотелиальные стенки (рис. 2).

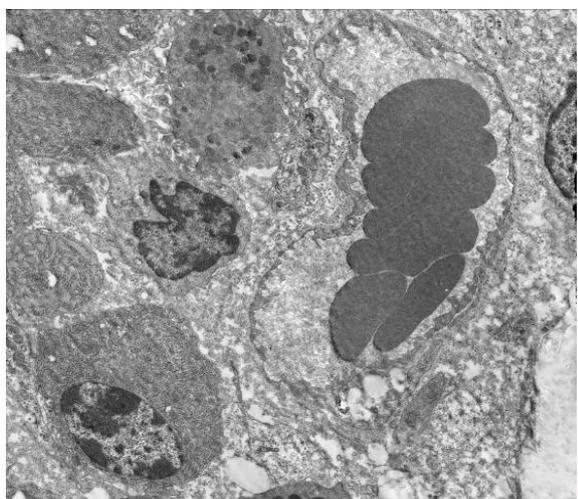


Рис. 2. Венула, содержащая сладжи эритроцитов и фестончатые эндотелиальные стенки, в составе подслизистой основы толстой кишки. Нейтрофильная инфильтрация. Стандартная атаралгезия. Интраоперационный биоптат. Электронограмма.  $\times 6000$ .

Элементы воспалительной инфильтрации, включая активированные лимфоциты, тучные клетки и макрофаги с высокой функциональной активностью, не обнаруживались. Лимфоидные образования были представлены типичными структурами в форме единичных равномерно распределенных лимфоцитов и лимфатических фолликулов.

В целом, при проведении оперативного вмешательства у больных колоректальным раком на фоне стандартной атаралгезии дистрофические и деструктивные изменения органелл эндотелиальных клеток указывали на выраженную эндотелиальную дисфункцию, а тканевые проявления описанных микроциркуляторных нарушений затрагивали все оболочки стенки толстой кишки вблизи пораженной колоректальной зоны.

При применении комбинированной анестезии с использованием севофлурана и эпидуральной

аналгезии в интраоперационных биоптатах толстой кишки степень интерстициального отека в составе собственной пластинки слизистой оболочки была умеренной. Гладкие миоциты в данных зонах не имели признаков пересокращения, однако в их цитоплазме наблюдались многочисленные дистрофические изменения (рис. 3).

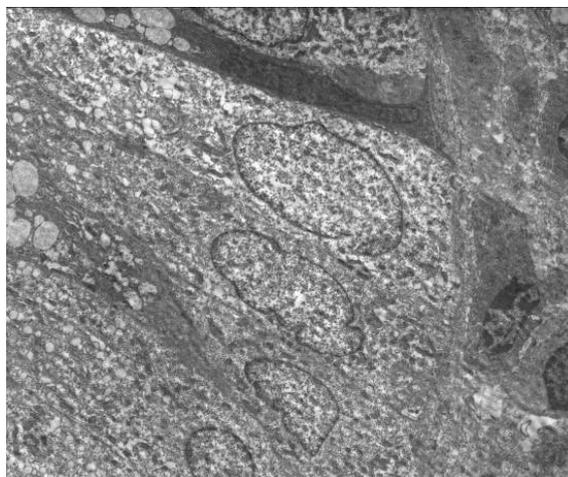


Рис. 3. Дистрофические изменения гладкомышечных клеток слизистой оболочки толстой кишки. Комбинированная анестезия и эпидуральная анальгезия. Интраоперационный биоптат. Электронограмма.  $\times 4000$ .

Многочисленные бокаловидные клетки в состоянии экзоцитоза, столбчатые эпителиоциты и клетки Панета содержали признаки активации внутриклеточного метаболизма. В клетках кишечного эпителия внутриклеточная деструкция встречалась редко. Гемокapилляры собственной пластинки слизистой оболочки имели обычный просвет и были заполнены неизменными эритроцитами. Цитоплазма эндотелиальных клеток имела стабильную морфологическую структуру. Периферические зоны эндотелиоцитов содержали характерные фенестры. Микроворсинки, указывающие на развитие гипоксии, не обнаруживались. Перициты встречались редко, имели умеренную электронную плотность, сохраняли контакты с мембранами эндотелиальных клеток. Базальные мембраны эндотелия единичных гемокapилляров подслизистой основы были заметно утолщены и отечны. Люминальная и базальная части плазматической мембраны были разрыхлены. На люминальной поверхности эндотелиоцитов обнаруживался волнообразной формы рельеф со значительными инвагинациями в форме кавеол (рис. 4).

Состояние ядер, митохондрий, гранулярного эндоплазматического ретикулума, структур комплекса Гольджи эндотелиальных клеток большинства гемокapилляров свидетельствовало об отсутствии выраженной эндотелиальной дисфункции. В просветах фенестрированных гемокapилляров наблюдалось обычное содержание

эритроцитов без признаков сладжирования. Вокруг гемокапилляров изредка обнаруживались незначительные по площади участки периваскулярного отека и экссудации без нейтрофильной инфильтрации ткани. Воспалительная инфильтрация активированными лимфоцитами, тучными клетками и макрофагами отсутствовала. Лимфоидные образования подслизистой основы были без особенностей.

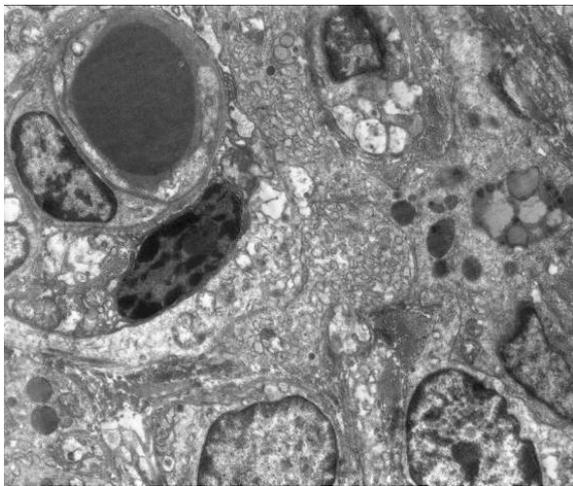


Рис. 4. Патологически измененный гемокапилляр собственной пластинки слизистой оболочки толстой кишки. Комбинированная анестезия и эпидуральная аналгезия. Интраоперационный биоптат. Электроннограмма.  $\times 6000$ .

В отличие от стандартной атаралгезии, в клинической группе с применением комбинированной анестезии просветы венул оставались без признаков стаза, сладжа эритроцитов. Их стенки имели типичную структуру. Перивенулярный отек встречался редко. Артериолы не имели признаков спазма и периартериолярного отека, некоторые из них были умеренно расширенными и полнокровными.

Таким образом, применение комбинированной анестезии с использованием севофлурана и эпидуральной аналгезии сопровождалось сдерживанием эндотелиальной дисфункции за счет ограничения дистрофических и деструктивных изменений органелл эндотелиальных клеток, стабилизации их мембран, предотвращения спазма артериол, явлений стаза и сладжа эритроцитов. Как следствие, явления инфильтрации, периваскулярного и интерстициального отека в составе оболочек кишечной стенки были выражены гораздо в меньшей степени, чем в клинической группе с применением стандартной атаралгезии.

## Выводы

1. Комбинированная низкочастотная ингаляционная анестезия севофлураном и эпидуральная аналгезия бупивакаином при радикальных оперативных вмешательствах по поводу колоректального рака имеет преимущество перед тотальной внутривенной анестезией: она позволяет обеспечить нормодинамический тип гемодинамики на протяжении всей операции; обеспечивает эффективную аналгезию после экстубации; обеспечивает быструю регрессию признаков послеоперационной седации; снижает частоту послеоперационных ознобов; позволяет выполнить экстубацию пациента в операционной.

2. Методика продленной эпидуральной аналгезии в сравнении с опиатной аналгезией обеспечивает: значительное снижение потребности в опиоидных анальгетиках; эффективную и качественную аналгезию в послеоперационном периоде; снижает частоту тошноты и рвоты в раннем послеоперационном периоде; сохраняет противоопухолевый иммунитет и устойчивость к метастазированию у пациентов онкологического профиля; обеспечивает более раннее восстановление моторной функции кишечника; снижает длительность пребывания пациента в отделении интенсивной терапии.

3. При проведении радикального вмешательства на фоне стандартной тотальной атаралгезии дистрофические и деструктивные изменения органелл эндотелиальных клеток вызывают выраженную эндотелиальную дисфункцию в микрососудах, а тканевые проявления значительных микроциркуляторных нарушений распространяются на все оболочки стенки толстой кишки вблизи пораженной колоректальной зоны.

4. Комбинированная низкочастотная ингаляционная анестезия севофлураном и эпидуральная аналгезия бупивакаином при радикальных операциях сопровождается сдерживанием эндотелиальной дисфункции за счет ограничения дистрофических и деструктивных изменений органелл эндотелиальных клеток, стабилизацией их мембран, предотвращением спазма артериол, явлений стаза и сладжа эритроцитов.

5. Методика продленной эпидуральной аналгезии в сравнении с опиатной аналгезией обуславливает значительную редукцию явлений инфильтрации, периваскулярного и интерстициального отека в составе оболочек кишечной стенки в зоне оперативного вмешательства.

**Перспективы дальнейших исследований** связаны с количественным анализом морфологических изменений в структурах толстой кишки при хирургическом лечении колоректального рака с использованием разных видов анестезиологического обеспечения.

## Литературніе источники References

1. American Cancer Society. Colorectal Cancer Facts & Figures 2014-2016. Atlanta: American Cancer Society. 2014. 32 p.
2. [Bulletin of national cancer registry of Ukraine 2015]. Vol. 16. Ukrainian.
3. Ovechkin AM, Sviridov SV. [Post-operative pain and pain management: state of the art]. Emergency medicine. 2011;6:20-31. Russian.
4. Lennon FE, Moss J, Singleton PA. The  $\mu$ -opioid receptor in cancer progression: is there a direct effect? Anesthesiology. 2012;116(4):940-5. doi: 10.1097/ALN.0b013e31824b9512.
5. Mathew B, Lennon FE, Siegler J, Mirzapoozova T, Mambetsariev N, Sammani S, Gerhold LM, LaRiviere PJ, Chen CT, Garcia JG, Salgia R, Moss J, Singleton PA. The novel role of the mu opioid receptor in lung cancer progression: a laboratory investigation. Anesth. Analg. 2011;112(3):558-67. doi: 10.1213/ANE.0b013e31820568af.
6. Shavit Y, Lewis JW, Terman GW, Gale RP, Liebeskind JC. Opioid peptides mediate the suppressive effect of stress on natural killer cell cytotoxicity. Science. 1984;223(4632):188-90.
7. Cata JP, Gottumukkala V, Thakar D, Keerty D, Gebhardt R, Liu DD. Effects of postoperative epidural analgesia on recurrence-free and overall survival in patients with nonsmall cell lung cancer. J. Clin. Anesth. 2014;26(1):3-17. doi: 10.1016/j.jclinane.2013.06.007. PMID: 24095887.
8. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, Sage D, Futter M, Saville G, Clark T, MacMahon S. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomised trials. BMJ. 2000;321(7275):1493. PMID: 11118174.
9. Biki B, Mascha E, Moriarty DC, Fitzpatrick JM, Sessler DI, Buggy DJ. Anesthetic technique for radical prostatectomy surgery affects cancer recurrence: a retrospective analysis. Anesthesiology. 2008;109(2):180-7. doi: 10.1097/ALN.0b013e31817f5b73. PMID: 18648226.
10. Likhvantsev VV, Kozlova EM, Fedorov SA, Mironenko AV, Selivanov DD. [The minimum alveolar concentration for respiratory depression sevofluran]. General Reanimatology. 2011;7(3):56-58. Russian.
11. Golubev AM, Moroz VV Meshcheryakov GN Lysenko DV. [Pathogenesis and morphology of acute lung injury]. General reanimatology. 2005;1(5):5-12. Russian.
12. Moroz VV, Golubev AM. [Principles in the diagnosis of early manifestations of acute lung lesion]. General reanimatology. 2006;2(4):5-7. Russian.
13. Fratila OC, Ilias T, Maghiar TT, Puscasiu M, Puscasiu D. Ultrastructural aspects of the colonic epithelium in ulcerative colitis. Studia Universitatis Vasile Goldis Arad. 2008;18:215-8.
14. Shaprinsky EV. [The dynamics of ultrastructural changes of ileal cells after ligation of right colic artery]. Ukrainian Journal of Surgery. 2014;2(25):14-9. Russian.
15. Mironov AA, Komissarchik YuYa, Mironov VA. Metodyi elektronnoy mikroskopii v biologii i meditsine: Metodicheskoe rukovodstvo. [Electron microscopy methods in biology and medicine : Methodological Guide]. St. Petersburg: Science; 1994. 400 p. Russian.
16. Kuo J. Electron microscopy: methods and protocols. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc. 2007. 608 p.
17. Mishalov VD, Chaikovskiy JuB, Tverdokhle IV. [About legal, legislative, ethical standards and requirements at performance scientific morphological researches]. Morphologia. 2007;1(2):108-15. Ukrainian.
18. Mishalov VD, Tverdokhlib IV, Yurchenko VT. [Legal and legislative study of biological objects be withdrawn from human corpse for scientific research in anatomy, histology, cytology]. Morphologia. 2016;10(1):107-11. Ukrainian.

### Новіков С.П., Кирилова Л.О., Новікова П.С., Твердохліб І.В. Оптимізація анестезіологічного забезпечення при хірургічному лікуванні колоректального раку. Частина 3: клінічні та морфологічні аспекти.

**Реферат.** Мета дослідження – вибір оптимального методу анестезіологічного захисту хворих від операційної агресії при хірургічному лікуванні колоректального раку, порівняльний аналіз тканинної і клітинної ультраструктури в інтраопераційних біоптатах товстої кишки за умов застосування стандартної атаралгезії і комбінованої анестезії з епідуральною аналгезією. Показано достовірну перевагу комбінованої методики перед тотальною внутрішньовенною анестезією за рахунок: нормодинамічного типу гемодинаміки на протязі всієї операції, ранньої регресії постнаркозної депресії і можливості екстубації пацієнта в операційній, ефективної аналгезії в ранньому післяопераційному періоді. Методика подовженої епідуральної аналгезії, в порівнянні з опіатною аналгезією, забезпечила значне зниження потреби в опіоїдних анальгетиках, ефективну і якісну аналгезію в післяопераційному періоді, нівелювала побічні ефекти опіатних препаратів, знизила тривалість перебування пацієнта у відділенні інтенсивної терапії. Впроваджена методика дозволила знизити частоту післяопераційної летальності, кількість ускладнень, серед-

ню тривалість ліжко-дня і частоту повернень пацієнтів у відділення інтенсивної терапії. Показано, що комбінована низькопоточна інгаляційна анестезія і епідуральна аналгезія при радикальних операціях супроводжується стримуванням ендотеліальної дисфункції за рахунок обмеження дистрофічних і деструктивних змін органел ендотеліальних клітин, стабілізацією їх мембран, запобіганням спазму артеріол, явищ стазу і сладжу еритроцитів. Методика подовженої епідуральної аналгезії в порівнянні з опіатною аналгезією обумовлює значну редукцію явищ інфільтрації, периваскулярного й інтерстиційного набряку в складі оболонки кишкової стінки в зоні оперативного втручання.

**Ключові слова:** колоректальний рак, низькопоточна анестезія, комбінована анестезія, електронна мікроскопія.

**Новиков С.П., Кириллова Л.А., Новикова П.С., Твердохлеб И.В. Оптимизация анестезиологического обеспечения при хирургическом лечении колоректального рака. Часть 3: клинические и морфологические аспекты.**

**Реферат.** Цель исследования – выбор оптимального метода анестезиологической защиты больных от операционной агрессии при хирургическом лечении колоректального рака, сопоставительный анализ тканевой и клеточной ультраструктуры в интраоперационных биоптатах толстой кишки в условиях применения стандартной атаралгезии и комбинированной анестезии с эпидуральной аналгезией. Проведен сравнительный анализ клинических показателей и результатов лечения при использовании атаралгезии, с последующей аналгезией наркотическими анальгетиками, и комбинированной методики, с использованием низькопоточной анестезии севофлюраном и эпидуральной аналгезией с последующим продленным эпидуральным обезболивани-ем. Показано достоверное преимущество комбинированной методики перед тотальной внутривенной анестезией за счет. Внедренная методика позволила снизить частоту послеоперационной летальности, количество осложнений, среднюю продолжительность койко-дня и частоту возвратов пациентов в отделение интенсивной терапии. Показано, что комбинированная низькопоточная ингаляционная анестезия и эпидуральная аналгезия при радикальных операциях сопровождается сдерживанием эндотелиальной дисфункции за счет ограничения дистрофических и деструктивных изменений органелл эндотелиальных клеток, стабилизацией их мембран, предотвращением спазма артериол, явлений стаза и сладжа эритроцитов. Методика продленной эпидуральной аналгезии в сравнении с опіатною аналгезією обусловливает значительную редукцию явлений инфильтрации, периваскулярного и интерстициального отека в составе оболочек кишечной стенки в зоне оперативного вмешательства.

**Ключевые слова:** колоректальный рак, низькопоточная анестезия, комбинированная анестезия, електронна мікроскопія.