

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ

«СЕВЕРНЫЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

ДРОБОТОВА ЕКАТЕРИНА ФЕДОРОВНА

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ
МЕТОДОМ БЛОКАДЫ НЕРВОВ МЕЖФАСЦИАЛЬНОГО ПРОСТРАНСТВА
МЫШЦ, ВЫПРЯМЛЯЮЩИХ ПОЗВОНОЧНИК, ПРИ ОБШИРНЫХ
ТОРАКАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВАХ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., доцент

Антипин Эдуард Эдуардович

Архангельск

2025

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ, ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ МЕТОДИК АНАЛЬГЕЗИИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ СТРЕСС-ОТВЕТ (обзор литературы)	
1.1 Патофизиологические аспекты формирования послеоперационной боли.....	13
1.2 Сывороточные индикаторы послеоперационного стресс-ответа и роль субстанции P в модуляции боли	15
1.2.1 Роль интерлейкина-6 в регуляции боли	16
1.2.2 Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) как маркер боли	19
1.2.3 Роль C -реактивного белка в регуляции ноцицепции	21
1.2.4 Роль Субстанции P (SP) в ноцицептивной системе	23
1.3 Постторакотомический болевой синдром	26
1.4 Терапия послеоперационного болевого синдрома в торакальной хирургии	28
1.5 Грудная эпидуральная блокада - "золотой стандарт" обезболивания в торакальной хирургии	32
1.6 Варианты регионарной анальгезии в торакальной хирургии	35
1.7 Анатомия и патофизиология фасции	37
1.8 Блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник (БНМПМВП), как компонент послеоперационной анальгезии.....	40
ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	
2.1. Характеристика пациентов	44
2.2. Методика послеоперационного обезболивания	49
2.3. Методы исследования.....	51
2.3.1. Общеклинические методы исследования	51
2.3.2 Физиологические методы исследования	51
2.3.3 Методы лабораторного исследования.....	53
2.3.4. Инструментальные методы исследования.....	54
2.3.5 Статистический анализ.....	54
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	
3.1 Оценка выраженность болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале	56
3.2 Потребность в наркотических анальгетиках	58
3.3 Динамика лабораторных маркеров (СРБ, IL-6, TNF- α , субстанции P) как косвенных показателей уровня анальгезии.....	58

3.4 Оценка динамики показателей внешнего дыхания.....	62
3.5 Оценка отдаленных результатов через 12 месяцев после перенесенного вмешательства	64
3.6 Характеристика осложнений и побочных эффектов послеоперационной анальгезии в исследуемых группах.....	65
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ	67
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	74
ВЫВОДЫ.....	80
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	81
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ.....	82
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	83
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	84

АКТУАЛЬНОСТЬ

Одной из наиболее важных причин быстрого роста числа торакальных вмешательств, выполняемых в настоящее время, стала эволюция анестезии. Как писал хирург Джеймс Б. Д. Марк: «Любая операция — это командное усилие, но нигде эти командные усилия не являются более важными, чем в торакальной хирургии» [38, 104]. В раннем послеоперационном периоде большинство пациентов, перенесших торакотомию, испытывают выраженный болевой синдром. В последние годы наблюдается устойчивый переход к минимально инвазивным методам, что позволяет существенно снизить травматичность операций, сократить время восстановления и улучшить качество жизни пациентов [47, 83].

Но, несмотря на совершенствование хирургических техник, полностью отказаться от торакотомии в настоящее время не представляется возможным. Открытая торакальная хирургия представляет собой сложную и высокотехнологичную область медицины, необходимую для лечения различных заболеваний органов грудной клетки [82].

Неэффективное обезболивание в раннем послеоперационном периоде может привести к серьезным нарушениям механики дыхания у пациентов, что, в свою очередь, способствует возникновению респираторных и кардиальных осложнений. Важно также отметить проблему, связанную с развитием хронической боли после операции. Исследования показывают, что примерно 30% людей, перенесших торакотомию, сталкиваются с хроническим постторакотомическим болевым синдромом.

Грудная эпидуральная блокада признана «золотым стандартом» обезболивания в торакальной хирургии. Несмотря на широкое применение этой методики в клинической практике, она не всегда может быть реализована из-за технических ограничений. Кроме того, существуют определенные риски и противопоказания для её использования. В связи с этим становится необходимым поиск альтернативных методик, которые обеспечат надежную и эффективную

анальгезию в раннем послеоперационном периоде при торакальных вмешательствах. Реализация концепции мультимодальной аналгезии невозможна без применения регионарных методик обезболивания [84, 106]. В настоящее время в анестезиологической практике активно используется ультразвуковая навигация, которая позволяет значительно снизить риски возможных осложнений и количество несостоявшихся блокад, а также повысить безопасность и периоперационный комфорт пациентов [108, 125].

Недостаточная эффективность обезболивания может негативно сказываться на нормальном функционировании дыхательной системы, а также может привести к гормональным и иммунным изменениям. Ограничение подвижности грудной клетки нарушает дренажные способности бронхов, что в свою очередь может вызвать ателектаз участков легочной ткани. Как следствие, это создает предпосылки для развития воспалительных осложнений в послеоперационном периоде [20]. Во всем мире проведено большое количество исследований, но несмотря на это, оптимальная стратегия послеоперационного обезболивания после торакальных вмешательств на сегодняшний день остается предметом дискуссий [107]. В контексте выбора эффективных методов для обеспечения адекватного обезболивания после обширных торакальных вмешательств, мы считаем, что блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, является наиболее многообещающим вариантом. Эта методика представляет собой вариант периферической регионарной блокады нервов, которые отвечают за иннервацию грудной клетки [42]. Современные исследования подтверждают как безопасность, так и эффективность данной методики, а также подчеркивают высокое качество достигнутого аналгезирующего эффекта [55].

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Не смотря на то, что блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник (ESPB), может рассматриваться как один из возможных альтернативных методов для купирования болевого синдрома после торакотомии, стоит отметить, что некоторые ученые высказывают сомнения относительно ее эффективности по сравнению с традиционными методами, такими как грудная эпидуральная анальгезия (ГЭА) и паравертебральная блокада (ПВБ) [59].

Результаты некоторых исследований указывают на то, что ESPB не обеспечивает полного контроля над выраженным болевым синдромом после торакотомии, по сравнению с грудной эпидуральной анальгезией или паравертебральной блокадой [60].

При оценке анальгетического потенциала ESPB и паравертебральной блокады, некоторые исследователи сделали вывод о том, что ПВБ является более эффективной методикой в послеоперационном периоде [23].

Ультразвук-контролируемая блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, считается относительно простой для выполнения, но в некоторых случаях возможны технические затруднения, связанные с анатомическими особенностями пациентов [126].

В клинической практике выполнение блокады нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, не ассоциируется с высоким риском осложнений. Но, не смотря на их редкость, применение ESPB может быть связано с такими проблемами, как системная токсичность местных анестетиков, пневмоторакс и развитие инфекционных осложнений в месте пункции [108].

Немаловажную роль в состоятельности блокады нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, играют индивидуальные особенности пациентов и вид проведенного оперативного вмешательства. Таким образом, возможность обобщения результатов исследований весьма затруднительна, что в свою очередь подтверждает актуальность дальнейшего

изучения эффективности данной методики анальгезии [59].

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обосновать применение блокады нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, в качестве альтернативной методики анальгезии для послеоперационного обезболивания при обширных торакальных вмешательствах.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Сравнить эффективность продленной ультразвук-контролируемой блокады нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, и продленной грудной эпидуральной блокады в раннем послеоперационном периоде при обширных торакальных вмешательствах на основе оценки болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале, уровню синтеза субстанции P и потребности в опиоидных анальгетиках.

2. Проанализировать влияние продленной ультразвук-контролируемой блокады нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, и продленной грудной эпидуральной блокады на динамику показателей внешнего дыхания.

3. Исследовать влияние продленной ультразвук-контролируемой блокады нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, и продленной грудной эпидуральной блокады на динамику лабораторных маркеров стресс-ответа в раннем послеоперационном периоде.

4. Оценить частоту возникновения хронического постторакотомического болевого синдрома через 12 месяцев после оперативного вмешательства.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые была изучена новая методика продленной регионарной блокады нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, в рамках применения у пациентов в послеоперационном периоде при обширных торакальных вмешательствах, ассоциирующихся с выраженным болевым синдромом. Проведена сравнительная оценка влияния эпидуральной анальгезии и блокады нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, на послеоперационный стресс-ответ при торакотомии. Впервые оценка выраженности болевого синдрома при эпидуральной анальгезии и блокаде нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющей позвоночник, основывалась не только на показателях визуально-аналоговой шкалы, но и на оценке синтеза субстанции P.

Выявлено, что обе изучаемые методики анальгезии оказывают равное влияние на синтез провоспалительных цитокинов и синтез субстанции P - нейропептида, отвечающего за передачу болевых импульсов в центральную нервную систему и способствующего сенситизации ноцицепторов.

ТЕОРИТИЧЕСКАЯ И ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ РАБОТЫ

Теоретическая значимость исследования заключается в том, что несмотря на давно установленную роль грудной эпидуральной блокады как «золотого стандарта», данная работа акцентирует внимание на необходимости поиска альтернативных методов, поскольку текущая практика может не всегда соответствовать условиям клинической реальности. Использование ультразвуковой навигации для выполнения новых методик, таких как блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, открывает новые горизонты развития в области регионарной анальгезии. Исследование и внедрение новых методик позволяет минимизировать риски

возможных респираторных и кардиальных осложнений, которые могут развиваться при недостаточной анальгезии, что особенно актуально в контексте послеоперационного периода.

Практическая значимость исследования заключается в расширении возможностей анестезиолога в обеспечении качественной послеоперационной анальгезии даже при выполнении обширных торакальных вмешательств, связанных с выраженной послеоперационной болью. Эпидуральная или паравerteбральная блокада не всегда выполнимы, что может быть связано с анатомическими особенностями пациента или коагулопатией. В этих условиях может быть успешно использована блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющей позвоночник, обладающая сравнимыми эффектами, большим профилем безопасности и меньшим влиянием на гемодинамику.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Методология исследования основана на современной практике, подразумевающей использование актуальных, проверенных на практике методов и подходов, которые соответствуют текущим знаниям и требованиям в анестезиологии-реаниматологии. Методология также включает основные принципы ускоренного восстановления после хирургических вмешательств и направлена на повышение удовлетворенности и комфорта пациентов в раннем послеоперационном периоде. Кроме того, методология включала анализ литературы по теме исследования, формулирование научной гипотезы, определение цели и задач исследования, разработку дизайна и протокола исследования, сбор, обработку и систематизацию полученных данных. Завершением работы стало формулирование выводов и практических рекомендаций.

В работе использовались клинические, лабораторные и инструментальные методы научного познания, современные методы статистического анализа

данных. Объект исследования: 66 пациентов, перенесших плановые обширные торакальные вмешательства. Работа выполнена в соответствии с принципами доказательной медицины с применением современных клинико-диагностических и лабораторных методов исследования.

ВНЕДРЕНИЕ РАБОТЫ В ПРАКТИКУ

На основе анализа полученных данных соискателем разработан новый алгоритм послеоперационной анальгезии при обширных торакальных вмешательствах, который внедрен в практику ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница» г. Архангельска. Также используется в учебно-педагогическом процессе кафедры анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России. Сформулированы показания к использованию данного метода послеоперационной анальгезии в клинической практике, представлены предложения по дальнейшему совершенствованию алгоритма послеоперационного обезболивания в торакальной хирургии.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Продленная блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, обеспечивает такую же эффективную послеоперационную анальгезию, при обширных торакальных вмешательствах, как и продленная эпидуральная блокада, оказывает схожее влияние на синтез субстанции P и обладает опиоидсберегающим эффектом.
2. Продленная ультразвук-контролируемая блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, и продленная грудная эпидуральная блокада оказывают схожее влияние на показатели внешнего дыхания (жизненная емкость легких, пиковая скорость выдоха), являющиеся важнейшими критериями оценки функционального состояния легких и реабилитационного потенциала после

торакотомии.

3. Блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, обладает сопоставимым с грудной эпидуральной блокадой влиянием на послеоперационный стресс-ответ.

4. Через 12 месяцев после вмешательства частота развития хронического постторакотомического болевого синдрома не зависит от используемых методов регионарной анальгезии.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Полученные данные полностью проанализированы и обобщены лично автором. Конкретное личное участие автора заключалось в определении цели и задач, самостоятельном планировании и разработке дизайна исследования, непосредственном и самостоятельном сборе клинических данных. Анализ, интерпретация, изложение результатов, формулировка выводов выполнены автором самостоятельно.

СТЕПЕНЬ ДОСТОВЕРНОСТИ И АПРОБАЦИЯ ОСНОВНЫХ ПОЛОЖЕНИЙ ИССЛЕДОВАНИЯ

Достоверность полученных результатов обеспечивается подробным анализом современных литературных данных в библиографических и реферативных базах, репрезентативной выборкой пациентов, использованием актуальных методов лабораторного анализа и современных методов математической обработки полученных данных.

Основные положения диссертационной работы доложены на всероссийских конференциях и съездах:

- Заседание Ассоциации врачей анестезиологов-реаниматологов Архангельской области (Архангельск, 2021);

- Архангельская международная медицинская научная конференция молодых ученых и студентов «Проблемы анестезиологии и интенсивной терапии» (Архангельск, 2022);
- Заседание Ассоциации врачей анестезиологов-реаниматологов Архангельской области (в рамках научной сессии СГМУ) (Архангельск, 2022);
- Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2023) (Санкт-Петербург, 2023);
- Всероссийская конференция с международным участием «Десятый Беломорский симпозиум» (Архангельск, 2024);
- VI съезд анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестер (Санкт-Петербург, 2024).

По теме диссертационного исследования опубликованы четыре печатные работы, три из которых представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, все три публикации индексируются в реферативной базе данных Scopus.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 99 страницах компьютерного набора и состоит из введения, обзора литературы, двух глав собственных исследований, обсуждения результатов, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 45 отечественных и 99 зарубежных источника. Представленный материал иллюстрирован 9 рисунками и 5 таблицами.

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии ФГБОУ ВО «Северный государственный медицинский университет» Минздрава России (заведующий кафедрой – член-корреспондент РАН, профессор, д.м.н. М. Ю. Киров) (и. о. ректора – доцент, к.м.н. Н. А. Былова).

СОВРЕМЕННЫЕ ПРИНЦИПЫ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ В ТОРАКАЛЬНОЙ
ХИРУРГИИ, ПРОБЛЕМЫ ПРИМЕНЕНИЯ РЕГИОНАРНЫХ МЕТОДИК
АНАЛЬГЕЗИИ И ИХ ВЛИЯНИЕ НА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЙ СТРЕСС-
ОТВЕТ
(обзор литературы)

1.1 ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ФОРМИРОВАНИЯ
ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ БОЛИ

Хирургическое вмешательство напрямую связано с повреждением тканей, которое активирует ноцицепторы и вызывает воспалительную реакцию. Вследствие этого синтезируются различные аллогены и медиаторы воспаления, такие как простагландины, субстанция Р, гистамин, паратгормон, брадикинин и цитокины, которые усиливают болевую чувствительность. Выбросом эндогенных аллогенов обусловлен механизм первичной гипералгезии, которая проявляется болевыми ощущениями и повышенной чувствительностью в области повреждения. Кроме того, вокруг зоны повреждения, в течение нескольких часов после травмы, может развиваться область вторичной гипералгезии [90].

Послеоперационная боль может сопровождаться периферической и центральной сенситизацией. Периферическая сенситизация происходит в местах травмы, когда ноцицепторы становятся более чувствительными к стимуляции. Центральная сенситизация включает изменения в спинномозговых и мозговых структурах, которые могут привести к усилению болевых сигналов и развитию хронической боли [130].

Центральная сенситизация – это феномен, проявляющийся в увеличении возбудимости нейронов центральной нервной системы, особенно в задних рогах спинного мозга, что приводит к аномальным реакциям на нормальные или подпороговые стимулы. Иными словами, нервная система становится

сверхчувствительной к импульсам, вследствие чего даже незначительные раздражители могут вызвать выраженную боль [75, 90].

Клинические проявления центральной сенситизации заключаются в увеличении первичной гипералгезии и аллодинии, а также в образовании зон вторичной гипералгезии, которые распространяются значительно шире, чем область первичного повреждения. Помимо этого, наблюдается развитие механической и холодовой гипералгезии, связанной с феноменом «разрастания» (sprouting) терминалей А-волокон в задних рогах спинного мозга. Наряду с этим, появляется сенсорное последствие, выражающееся в сохранении болезненных ощущений после прекращения воздействия стимула, а также временная суммация, при которой последние по времени болевые стимулы одинаковой интенсивности воспринимаются как более сильные [7].

Помимо этого, хирургический стресс приводит к возникновению состояния гиперчувствительности в спинном мозге, характеризующиеся повышенной чувствительностью к болевым и другим сенсорным раздражителям. Это состояние может развиваться как следствие различных неврологических заболеваний, травм, а также психоэмоциональных факторов [8].

Важным аспектом послеоперационного периода является профилактика хронизации боли, так как она значительно снижает качество жизни пациентов и является одной из главных причин инвалидизации во всем мире [80].

Пациентов, страдающие хроническим болевым синдромом, имеют определенные психологические проблемы, вызванные долговременными болевыми ощущениями. Хроническая послеоперационная боль определяется как боль, сохраняющаяся в течение как минимум трех месяцев после операции, которая либо отсутствовала до операции, либо отличается от предоперационной боли, локализована в области хирургического вмешательства и не имеет другой очевидной причины. Проведенные исследования подтвердили значительную частоту хронической послеоперационной боли после различных хирургических процедур и выявили важные демографические, генетические и психосоциальные факторы риска хронической послеоперационной боли, которые могут в

дальнейшем способствовать планированию исследований, профилактике и лечению [40].

Согласно данным Национального опроса о состоянии здоровья, проведенного в США в 2019 г, 50,2 миллиона взрослых (20,5%) сообщали о боли большую часть дней или каждый день. Респонденты с хронической болью сообщили об ограничениях в повседневной деятельности, включая социальную деятельность и повседневную жизнь [131].

1.2 СЫВОРОТОЧНЫЕ ИНДИКАТОРЫ БОЛЕВОГО СТРЕССА И РОЛЬ СУБСТАНЦИИ P В МОДУЛЯЦИИ БОЛИ

Во всем мире на сегодняшний день контроль над острой и хронической послеоперационной болью остается недостаточным. Эффективная терапия хронического болевого синдрома ограничена вследствие неполного понимания многочисленных факторов риска и молекулярных механизмов, которые способствуют хронизации боли [86].

Биомаркеры активно используются для диагностики и лечения различных заболеваний, но подтвержденных клинических биомаркеров боли пока не существует. За последние два десятилетия во всем мире проведено большое количество исследований полиморфизма «болевого» генов. Восприимчивость боли наследуется с частотой от 25% до 50%, в зависимости от конкретного фенотипа. Исследования генов выявили сигнальные молекулы и рецепторы, которые взаимодействуют с ноцицептивными путями, включая катехол-О-метилтрансферазу (COMT), и μ -опиоидный рецептор 1 (OPRM1), калиевый канал (KCNS1), гуанозинтрифосфатциклогидролазу (GCH1), потенциалзависимый кальциевый канал (CACNG), холинергический рецептор (CHRNA6), пуринергический рецептор (P2X7R), цитокин-ассоциированные гены, человеческие лейкоцитарные антигены, дофаминовый рецептор (DRD2) и регулятор транскрипции атаксин 1 (ATXN1). Все эти структуры определяют формирование самой боли и восприимчивость к различным анальгетикам.

Нейротрансмиттеры, цитокины и рецепторы играют определяющую роль в возникновении и поддержании боли. В рамках изучения механизмов формирования и выраженности боли активно исследуются провоспалительные маркеры, такие как интерлейкин-6 (IL-6) и интерлейкин-12 (IL-12), интерлейкин-10 (IL-10), интерлейкин-1 β (IL-1 β), фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и С – реактивный белок [5, 54, 102].

Согласно последним литературным данным для оценки выраженности послеоперационного болевого синдрома в клинической практике можно использовать исследование концентраций сывороточных стресс-факторов, а именно 5-гидрокситриптамин (5-НТ), простагландин E2 (ПГЕ2), субстанция P (SP) и норадреналин (NE), опухолевые маркеры (CYFRA21-1, СЕА и СА50), медиаторы воспаления (IL-6, TNF- α и СРБ) [122].

1.2.1 РОЛЬ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6 В РЕГУЛЯЦИИ БОЛИ

Интерлейкин-6 (IL-6) играет важную роль в развитии воспалительных процессов в организме. Уровень его в плазме здоровых людей практически отсутствует, однако активный синтез начинается немедленно после воздействия на клетки организма различных стрессорных факторов, таких как инфекции, травмы тканей, бактерии, вирусы и другие медиаторы.

IL-6 является мультифункциональным белком, который синтезируется различными клетками организма, в том числе Т- и В-лимфоцитами, моноцитами, нейронами, фибробластами, эндотелиальными и эпителиальными клетками, кератиноцитами, астроцитами, клетками микроглии. Стимуляторами синтеза IL-6 служат TNF- α , IL-1, IL-2, колониестимулирующие факторы и интерферон, а ингибиторами являются – IL-4, IL-10 и IL-13. Интерлейкин-6 обладает преимущественно провоспалительной активностью, хотя в ходе клинических исследований было выявлено, что он так же обладает и противовоспалительными свойствами [25, 67].

В настоящее время IL-6 рассматривается как один из факторов, обуславливающих нейровоспаление, за счет активации микроглии в спинном мозге, что приводит к формированию центральной сенситизации и развитию ноципластической боли [81].

Механизмы воздействия IL-6 на болевую чувствительность включают несколько аспектов. Одним из них является участие IL-6 в активации различных клеток, включая В-клетки, и стимуляции синтеза антител. Этот процесс имеет значение не только для иммунной системы, но и для формирования патогенетических механизмов, влияющих на болевую реакцию организма. Воспалительная боль представляет собой распространенный клинический признак различных заболеваний и характеризуется гипералгезией вследствие повышенной чувствительности первичных ноцицептивных нейронов [31]. Согласно результатам проведенных исследований, каннабиноидные рецепторы CB2 (CB2R) имеют большое значение в антиноцицептивном действии электроакупунктуры при наличии воспалительной боли. С целью изучения механизма, посредством которого активация этих рецепторов способствует антиноцицептивному эффекту, было проведено исследование, в ходе которого оценивалось влияние активации рецепторов CB2R и электроакупунктуры на уровень синтеза цитокинов, включая IL-6, на модели воспалительной боли у крыс [58]. При помощи вестерн-блоттинга и метода RT-PCR (ПЦР в реальном времени) было обнаружено, что концентрация провоспалительных цитокинов (IL-6, TNF- α и мРНК) у крыс с воспалительной болью значительно выше таковой у лабораторных животных в контрольной группе. Помимо этого, использование селективного агониста рецепторов CB2R (AM1241) или электроакупунктуры, приводило к существенному снижению концентраций IL-6, TNF- α и мРНК у лабораторных крыс в группе исследования. Важно отметить, что превентивное введение специфического антагониста CB2R (AM630) существенно изменяло подавляющее действие электроакупунктуры на перечисленные медиаторы. Представленные результаты позволяют сделать вывод о том, что электроакупунктура способствует снижению экспрессии IL-6 и TNF- α посредством активации CB2R, что, в свою очередь, приводит к

анальгезирующему эффекту. В другом исследовании, проведенном Sun и его коллегами, было выяснено, что таншинон ПА способствует снижению развития механической и термической гиперчувствительности, индуцированной CFA (адьювант Фрейнда). Это сопровождалось уменьшением уровня спинального IL-6. CFA представляет собой раствор инактивированных и высушенных микобактерий, эмульгированных в минеральном масле, и используется как иммуностимулятор. Он активирует клеточно-опосредованный иммунитет и усиливает деятельность Т-хелперных клеток, что, в свою очередь, способствует выработке специфических иммуноглобулинов и эффекторных Т-клеток [34].

В недавних исследованиях, проведенных Sun и соавторами, было установлено, что триптолид, компонент традиционной китайской медицины, способен снижать воспалительную боль, вызванную CFA, путем ингибирования активации спинальной глии у крыс. После инъекции CFA наблюдалось значительное увеличение уровней провоспалительных цитокинов. Однако лечение триптолидом способствовало снижению этих уровней в спинном мозге. Полученные результаты позволяют предположить о возможной роли IL-6 в обезболивающем эффекте триптолида. Исследование, проведенное Yang и коллегами, сосредоточилось на изучении механизмов обезболивающего действия оксисофокарпина, алкалоида, выделенного из софоры лисохвостой, на воспалительную боль, вызванную каррагинаном, у мышей. Ученые установили, что уровни IL-6, TNF- α и ПГЕ2 значительно увеличивались у мышей с индуцированной воспалительной болью. Использование оксисофокарпина значительно уменьшало их синтез. Следовательно, результаты исследования указывают на то, что интерлейкин-6 может рассматриваться в качестве потенциальной мишени для создания препаратов, направленных на облегчение восприятия воспалительной боли. Необходимо отметить, что остается до конца неясным, каким образом подавление синтеза IL-6 приводит к уменьшению выраженности болевого синдрома. Поэтому необходимо продолжать исследования, чтобы более детально изучить клеточные и молекулярные

механизмы действия интерлейкина-6 и его роль в формировании воспалительной боли [91].

Также, IL-6 играет важную роль в формировании нейропатической боли. Этот тип боли часто встречается у пациентов, страдающих от злокачественных новообразований, диабетической полинейропатии, герпетических инфекций, травм спинного мозга (ТСМ) и рассеянным склерозом [88]. Для изучения механизмов, связанных с нейропатической болью различного происхождения, были разработаны разные модели на животных. Эти модели включают повреждение периферических нервов и нейропатии, возникающие в результате химиотерапевтического лечения.

Используя эти модели, было проведено множество фундаментальных исследований для определения механизмов нейропатической боли. В результате повреждения периферических нервов первичные афферентные нейроны, особенно волокна А-δ и С, начинают демонстрировать аномальную чувствительность и развивают патологическую спонтанную активность. Это явление приводит к периферической сенситизации [35]. В дальнейшем происходит активный синтез медиаторов, изменение ионных каналов и гипертрофия нервных окончаний. Все эти процессы способствуют вторичным изменениям в центральной сенсорной обработке, что в свою очередь приводит к гипервозбудимости спинного мозга [37].

1.2.2 ФАКТОР НЕКРОЗА ОПУХОЛИ АЛЬФА (TNF-А) КАК МАРКЕР БОЛИ

Фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) является важным цитокином, который существенно влияет на контроль иммунного ответа, а также на метаболические процессы в организме. TNF-α существует в двух формах: трансмембранной и растворимой. Сигнальные комплексы TNF-α могут вызывать различные эффекты в зависимости от типа клеток и контекста. TNF-α контролирует активацию генов и клеточный апоптоз, в зависимости от

определённых белков. Оба типа TNF- α – растворимый и трансмембранный – связываются с рецепторами TNF- α 1 и TNF- α 2, каждый из которых может инициировать различные сигналы [127].

Фактор некроза опухолей альфа вырабатывается в зоне острого воспаления различными клеточными типами, включая Т- и В-лимфоциты, NK-клетки, а также моноциты и макрофаги. Он активирует нейтрофилы и макрофаги, способствуя их хемотаксису. В результате синтеза TNF- α , в макрофагах повышается образование провоспалительных цитокинов, таких как простагландин E2, интерферон γ , а также интерлейкины (IL-1 и IL-8), играющих важнейшую роль в иммунных реакциях организма. Цитокин TNF- α , в сочетании с IL-1 и IL-6, стимулирует клетки мононуклеарно-фагоцитарной системы печени, что, в свою очередь, приводит к синтезу белков острого воспаления, таких как С-реактивный белок и фибриноген. Эти процессы выполняют защитную функцию, способствуя фагоцитозу патогенных микроорганизмов, осуществляемому нейтрофилами и макрофагами. Кроме того, TNF- α , IL-1 и IL-6 функционируют как вторичные пирогены, воздействуя на центр терморегуляции в гипоталамусе, что приводит к лихорадке. В физиологических концентрациях TNF- α увеличивает проницаемость сосудистой стенки, что может вызвать повреждение эндотелиальных клеток, тромбообразование и геморрагический некроз [128].

Фактор некроза опухоли альфа является ключевым медиатором воспалительных процессов и играет значительную роль в патогенезе различных заболеваний, включая болевые синдромы. В частности, TNF- α активно участвует в механизмах, связанных с болевыми ощущениями, что делает его потенциальным маркером боли. Научные исследования указывают на то, что концентрация фактора некроза опухолей альфа возрастает в условиях воспалительных заболеваний, включая дегенеративные изменения межпозвонковых дисков. Этот процесс может приводить к повреждению нейронов, что, в свою очередь, вызывает болевые синдромы [24].

TNF- α является важным триггером воспалительного каскада, который лежит в основе развития нейропатической боли вследствие повреждения нерва.

Было доказано, что TNF- α в спинном мозге может усиливать боль посредством нескольких различных механизмов: может напрямую усиливать возбуждающую синаптическую передачу в нейронах задних рогов спинного мозга, что обуславливает возникновение нейропатической боли и гиперчувствительности, а также, TNF- α может активировать различные пути митоген-активируемого протеинкиназного каскада в микроглии спинного мозга [70].

Экспериментально было доказано, что степень выраженности послеоперационной боли коррелирует с воспалительными реакциями, и соответственно, с уровнем провоспалительных цитокинов [112].

Таким образом, TNF- α не только является ключевым медиатором воспалительных процессов, а также может служить маркером боли, что открывает новые возможности для диагностики и лечения болевых синдромов.

1.2.3 РОЛЬ С – РЕАКТИВНОГО БЕЛКА В РЕГУЛЯЦИИ НОЦИЦЕПЦИИ

С-реактивный белок (СРБ) представляет собой белок, который вырабатывается печенью в качестве реакции на острое воспаление. Его синтез активируется под воздействием воспалительных цитокинов, таких как интерлейкин 6 (IL-6), интерлейкин 1 (IL-1) и фактор некроза опухоли альфа (TNF- α). СРБ, названный так из-за его способности осаждать соматический С-полисахарид *Streptococcus pneumoniae*, был первым белком острой фазы, который описан и принят в клинических лабораториях в качестве чувствительного системного маркера воспаления и повреждения тканей [98]. С-реактивный белок — это полипептидная молекула, принадлежащая к семейству пентраксинов. Он имеет молекулярную массу 120 000 дальтон и состоит из пяти идентичных субъединиц, каждая из которых содержит 206 аминокислот. С-реактивный белок занимает ключевую позицию в процессе формирования врожденного иммунного ответа. Он способствует активации системы комплемента и взаимодействует с рецепторами иммуноглобулинов. Таким образом, СРБ выполняет важную

функцию в иммунной системе, обеспечивая защиту организма от различных патогенов [69].

Синтез С-реактивного белка начинается быстро после однократного воздействия стимулирующего фактора. Концентрация в сыворотке превышает 5 мг/л примерно через 6 часов и достигает пика примерно через 48 часов.

Таким образом, единственным фактором, определяющим уровень концентрации С-реактивного белка в крови, является скорость его синтеза, которая отражает интенсивность патологических процессов, стимулирующих выработку протеина.

Описаны незначительные суточные различия и отсутствие существенных сезонных колебаний исходных концентраций СРБ. У здоровых индивидов уровень С-реактивного белка в крови обычно остается стабильным, за исключением временных колебаний, которые могут быть вызваны незначительными или скрытыми инфекциями, воспалительными процессами или травмами [98].

В клинической практике, помимо оценки уровня инфекционного процесса в организме, СРБ можно рассматривать в контексте формирования нейропатической боли. Так в экспериментальном исследовании на крысах была установлена связь между синтезом СРБ и активацией рецепторов в ганглиях задних корешков спинного мозга с развитием нейронального воспаления [87].

В недавнем ретроспективном исследовании были проанализированы истории болезни 4653 пациентов, перенесших обширные абдоминальные вмешательства. Оценивался уровень СРБ в предоперационном периоде и на третьей сутки после операции. Данное исследование показало положительную связь уровня СРБ в раннем послеоперационном периоде с потребностью в наркотических анальгетиках, что свидетельствует о степени выраженности болевого синдрома [96].

В последние годы предметом высокого клинического интереса является оценка качества послеоперационного обезболивания. СРБ активно рассматривается

исследователями в качестве маркера послеоперационной боли после ортопедических вмешательств [4, 52, 74].

В исследовании Д. А. Тарасова с соавторами установлена положительная корреляционная связь между уровнем СРБ и выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде после эндопротезирования коленного сустава [46].

1.2.4 РОЛЬ СУБСТАНЦИИ P В НОЦИЦЕПТИВНОЙ СИСТЕМЕ

Субстанция P (SP) представляет собой нейропептид, который играет ключевую роль в передаче болевых сигналов, имеет непосредственное отношение к регуляции некоторых физиологических процессов. С химической точки зрения, SP состоит из 11 аминокислотных остатков. Структурно субстанция P состоит из N-концевого аминокислотного остатка аргинина и C-концевого остатка метионина с амидным окончанием [66]. Положительно заряженные остатки расположены на N-конце, в то время как C-конец содержит гидрофобные остатки; это разделение делает SP амфифильным пептидом, что обуславливает её прямое взаимодействие с мембранами, а именно, со специфическими поверхностными нейрокининовыми (NK) рецепторами, сопряженными с G-белком [89].

Существует три типа рецепторов нейрокининов, а именно NK₁, NK₂ и NK₃, которые часто экспрессируются одной и той же клеткой. Рецепторы NK₁ в большом количестве экспрессируются в различных областях мозга, включая ядро шва, гиппокамп, голубое пятно, прилежащее ядро, парагигантоцеллюлярное ядро ретикулярного типа и полосатое тело. Рецепторы NK₂ и NK₃ встречаются в ЦНС значительно реже.

Взаимодействие SP с ее рецепторами приводит к интернализации и рециркуляции рецептора NK_R. Этот процесс включает десенсibilизацию, которая опосредуется двумя важными белками – киназой и β-аррестином [64].

SP оказывает широкий спектр физиологических и патологических эффектов. Наиболее широко известно участие SP в ноцицепции и нейрогенном

воспалении. Однако экспрессия рецептора NK1R осуществляется не только клетками нервной системы, но и другими клетками организма и обуславливает наличие широкого спектра эффектов, к примеру: стимуляция роста иммунокомпетентных клеток и их миграции к месту повреждения; стимуляция роста гладкомышечных клеток, фибробластов кожи и синовиоцитов; регулирование целостности внеклеточного матрикса путем контроля экспрессии матриксных металлопротеиназ и тканевых ингибиторов металлопротеиназ в фибробластах; контроль сокращения гладких мышц органов мочеполовой системы; регулирование ангиогенеза и вазодилатации путем контроля высвобождения оксида азота [89].

Субстанция P модулирует активность клеток врожденного и приобретенного иммунитета через ряд сигнальных путей. Эффекты, вызываемые SP и другими тахикининами, высвобождаемыми из окончаний афферентных нейронов, чувствительных к капсаицину, в совокупности называются «нейрогенным воспалением».

Нейрогенное воспаление — это воспалительная реакция, которая инициируется в ответ на повреждение, инфекцию или другие стимулы, в результате чего высвобождаются нейропептиды, которые модулируют воспалительный ответ путем стимуляции выделения цитокинов и хемоаттрактанов клетками иммунной системы. Нейрогенное воспаление является патогенетическим звеном многих патологических процессов, включая хроническую боль, неврологические расстройства (фибромиалгия, мигрень), аллергические реакции и аутоиммунные заболевания (экзема, дерматит, псориаз) [64].

При стимуляции ноцицепторов, субстанция P, локализованная в везикулах в районе дендритных шипиков и аксоне нейрона, высвобождается из пресинаптических окончаний в задних рогах спинного мозга. Выделенная SP может действовать как локально, в рамках одного синапса, так и путем объемной передачи на соседние синапсы. Взаимодействие субстанции P с NK1 рецепторами активирует внутриклеточные сигнальные механизмы, что в свою очередь

приводит к множеству последствий. Среди них можно отметить увеличение клеточной возбудимости, изменения в экспрессии генов, а также высвобождение других нейромедиаторов. Эти процессы способствуют передаче болевых сигналов к более высоким уровням центральной нервной системы. Кроме того, субстанция Р усиливает действия глутаматергической системы, что также играет важную роль в формировании болевых ощущений [132].

В гипоталамусе субстанция Р участвует в регуляции стресс-ответа на болевые стимулы, влияя на высвобождение кортикотропин-рилизинг-фактора, который запускает гипоталамо-гипофизарную систему и соответственно вызывает выброс адренкортикотропного гормона (АКТГ) из гипофиза, стимулируя надпочечники. В гиппокампе субстанция Р участвует в модуляции когнитивных функций и памяти, потенциально через влияние на нейрогенез и синаптическую пластичность. В этом контексте субстанция Р может способствовать процессам роста и реорганизации нейронов.

Субстанция Р также участвует в регуляции дофаминергической и серотонинергической системы, что влияет на настроение и эмоциональное состояние [50].

В исследованиях на животных показано, что блокировка рецепторов NK1 может приводить к снижению тревожности и депрессивных симптомов. Это указывает на то, что субстанция Р играет роль в патогенезе таких состояний, как депрессия и тревожные расстройства. У людей высокая концентрация субстанции Р в цереброспинальной жидкости также ассоциируется с повышенной тревожностью и депрессией. Активность субстанции Р в лимбической системе, включая гиппокамп, приводит к изменениям в поведении, вызывая страх и агрессию. Это связано с её воздействием на механизмы обучения и памяти, в контексте негативного опыта. При хроническом стрессе наблюдается повышенный выброс субстанции Р, что может приводить к изменению в пищевом поведении и социальной активности [129].

1.3 ПОСТТОРАКОТОМИЧЕСКИЙ БОЛЕВОЙ СИНДРОМ

Несмотря на множество проведенных исследований за последние десятилетия, проблема терапии боли и ее профилактики в торакальной хирургии остается актуальной и на сегодняшний день.

Можно выделить несколько основных предпосылок для формирования болевого синдрома в торакальной хирургии:

1. Торакотомия является одним из самых болезненных оперативных доступов [100].
2. В раннем послеоперационном периоде важное значение имеет профилактика легочных осложнений (ателектаза и пневмонии), что в свою очередь невозможно без адекватного обезболивания [110].
3. Существует высокий риск хронизации боли и развития хронического постторакотомического болевого синдрома, который существенно снижает качество жизни пациентов [40].

Болевой синдром после торакотомии обусловлен нарушением целостности тканей (кожа, мышцы, ребра, плевра, легочная паренхима, нервные структуры). Кроме того, формированию боли способствуют опосредованные факторы, к которым можно отнести растяжение реберно-хрящевых связок, последствия от сдавления ретракторов, наличие дренажных трубок в плевральной полости [85].

Ноцицептивные стимулы передаются в центральную нервную систему через межреберные, торакодорсальные, длинные грудные, блуждающие и диафрагмальные нервы. Межреберные нервы передают соматические ноцицептивные стимулы к заднему рогу спинного мозга по миелинизированным А-дельта-волоконкам и медленным, немиелинизированным С-волоконкам. Ноцицептивные стимулы вследствие повреждения широчайшей мышцы спины и передней зубчатой мышцы идут по торакодорсальным и длинным грудным нервам, сформированным корешками С5–С7. Хирургические манипуляции на плевре, перикарде, диафрагме или бронхах вызывают висцеральные стимулы, передаваемые блуждающим и диафрагмальным нервами [113].

Воздействие, приводящее к стимуляции диафрагмального нерва, провоцирует возникновение ипсилатеральной боли в плече (боль в плече после торакотомии, PTSP). Дистракция задних грудных связок и растяжение плечевого сплетения также способствуют развитию PTSP [1].

Хронический постторакотомический болевой синдром (ХПТБС) – это боль, вдоль рубца торакотомии, которая сохраняется в течение как минимум трех месяцев после хирургического вмешательства, и имеет нейропатический, миофасциальный и висцеральный компоненты. ХПТБС тесно связан с острой послеоперационной болью [118]. По данным литературы распространенность ХПТБС составляет около 30% [101].

Методы хирургического вмешательства оказывают значительное влияние на формирование как острого, так и хронического болевого синдрома. Торакотомия при открытой резекции легкого из заднебокового доступа включает заднелатеральный разрез ниже кончика лопатки (в основном в пятом межреберье), расслоение широчайшей мышцы спины и передней зубчатой мышцы.

В последние годы хирургическая техника модифицируется, выполняется торакотомия с полным или частичным сохранением мышц из переднелатерального доступа. Но, четкого понимания насколько данная методика снижает выраженность болевого синдрома в послеоперационном периоде пока нет [100]. Основным клиническим последствием неадекватного обезболивания у пациентов после открытых торакальных вмешательств является измененная легочная механика. Послеоперационная легочная дисфункция у пациентов с торакотомией является частым результатом сочетания множества факторов, таких как ранее существовавшее заболевание легких, хирургическая резекция паренхимы легкого, позиционирование, однолегочная вентиляция и боль. Известно, что хирургическое вмешательство снижает жизненную емкость на 15% при лобэктомии и 35–40% при пневмонэктомии. Кроме того, сама общая анестезия может вызвать снижение функциональной остаточной емкости (ФОЕ) до 20%. Пациенту необходимо эффективно дышать и кашлять, чтобы избежать

послеоперационных легочных осложнений (ателектаз, гиповентиляция). Таким образом, неконтролируемая послеоперационная боль приводит к снижению функциональной остаточной емкости, несоответствию вентиляции/перфузии, ателектазу, гиповентиляции, гипоксии и гиперкапнии. Острая боль также вызывает увеличение симпатической стимуляции, частоты сердечных сокращений, преднагрузки и постнагрузки, все это приводит к увеличению потребления кислорода миокардом. Происходит рост выработки катехоламинов, включая адренкортикотропный гормон, альдостерон, кортизол, антидиуретический гормон, ангиотензин и глюкагон. Это способствует возникновению катаболического состояния, которое сопровождается гипергликемией и гиперкоагуляцией. В дополнение усиливается синтез цитокинов, при этом наблюдается снижение активности моторики желудочно-кишечного тракта [113].

1.4 ТЕРАПИЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Согласно современным рекомендациям Европейского общества торакальных хирургов и Общества ускоренного восстановления после операции успешное восстановление после торакальной хирургии должно сочетать мультимодальную энтеральную и парентеральную анальгезию с регионарной анальгезией или методами местной анестезии, пытаясь избежать назначения высоких доз опиоидных анальгетиков и их побочных эффектов.

Идея мультимодальной анальгезии (ММА) была впервые предложена Henrik Kehlet в 1993 году. Он совместно с Joergen Dahl опубликовал статью в журнале «Anesthesia & Analgesia», в которой обсуждалось значение «мультимодальной» или «сбалансированной анальгезии» в контексте борьбы с послеоперационной болью [9].

Послеоперационная мультимодальная анальгезия позволяет достичь анальгезии за счет синергического действия различных типов анальгетиков, свести к минимуму побочные эффекты отдельных препаратов, одновременно усиливая их положительные эффекты и сократить использование опиоидов [65].

Реализация концепции мультимодальной анальгезии в практике торакальной хирургии включает использование неопиоидных анальгетиков, таких как нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) и парацетамол. Дополнительно применяются адъювантные препараты, а при необходимости — опиоиды и регионарные методы анальгезии. Конкретный выбор схемы ММА определяется уровнем инвазивности хирургического вмешательства. В данной системе парацетамол и НПВС играют ключевую роль в послеоперационном обезболивании. Парацетамол, также известный как ацетаминофен, представляет собой анальгетик и жаропонижающее средство, широкодоступное во всем мире. Парацетамол демонстрирует высокую эффективность при управлении легкой и умеренной болью. При пероральном приеме легко всасывается из желудочно-кишечного тракта, а затем подвергается метаболизму в печени. Большая часть препарата, примерно 80%, участвует в процессах конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатами. В результате образуются неактивные метаболиты, такие как глюкуронид и сульфат парацетамола. Около 17% вещества подвергается гидроксилированию, в результате чего формируются восемь активных метаболитов. Эти метаболиты также конъюгируют с глутатионом, что приводит к образованию неактивных соединений. Однако при дефиците глутатиона активные метаболиты могут оказывать негативное воздействие на ферментные системы клеток печени (гепатоцитов), что может привести к их некрозу. Парацетамол имеет сложные механизмы действия, включая ингибирование в периферических тканях и в ЦНС активности циклооксигеназы (ЦОГ₁, ЦОГ₂ и ЦОГ₃), синтазы оксида азота и кальциевых каналов Cav_{3.2} T-типа, а также прямую или непрямую активацию каннабиноидного рецептора CB₁, временного рецепторного потенциала рецепторов TRPV₁ или TRPA₁, потенциалзависимых калиевых каналов Kv₇, а также серотонинергических рецепторов и путей [63].

Парацетамол (ацетаминофен) является важной частью контроля послеоперационной боли и может вводиться как внутривенно, так и перорально. Крупный метаанализ показал, что после обширной операции добавление ацетаминофена снижает потребление морфина на 20%, но не снижает частоту побочных эффектов, связанных с морфином [109]. Ацетаминофен в рекомендуемых дозах имеет мало противопоказаний и побочных эффектов. Он считается безопасным для пациентов с риском почечной недостаточности [49].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС) представляют собой обширную группу препаратов, отличающихся по своей химической структуре, но объединенных общим механизмом действия. Эти препараты функционируют путем ингибирования фермента циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), что приводит к снижению продукции простагландинов в области воспалительных процессов или поврежденных тканей. Благодаря этому механизму НПВС обладают важными свойствами, включая обезболивание, уменьшение воспаления и снижение температуры. Таким образом, они эффективно используются для лечения различных состояний, связанных с воспалительными процессами [17].

Помимо желудочно-кишечных и сердечно-сосудистых осложнений, регулярное использование НПВС также может провоцировать развитие почечной недостаточности [36].

НПВС являются наиболее часто назначаемыми анальгетическими препаратами в мире. Эффективность применения их в схемах послеоперационной мультимодальной анальгезии подтверждена многочисленными данными доказательной медицины. Сочетание селективных НПВС и парацетамола повышает качество обезболивания. Наиболее эффективная комбинация – ибупрофен и парацетамол. Назначение НПВС снижают потребность в наркотических анальгетиках, и как следствие, частоту тошноты и рвоты [10].

НПВС используются для терапии хронического болевого синдрома, ревматоидного артрита и остеоартрита, а также в качестве жаропонижающих средств. Нестероидные противовоспалительные средства могут эффективно

применяться для контроля ипсилатеральной боли в плече после торакотомии. Почечная недостаточность представляет собой особый риск применения НПВС в ряде групп, включая пожилых людей, и пациентов с уже существующей почечной недостаточностью. Применение неселективных нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) в периоперационный период увеличивает вероятность геморрагических осложнений по сравнению с использованием плацебо. Важно отметить, что препараты данной группы могут вызывать негативные реакции со стороны сердечно-сосудистой системы, в частности, они могут способствовать повышению риска возникновения острого инфаркта миокарда [15].

В концепции ММА рекомендовано использовать препараты группы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) - габапентин и прегабалин, оказывающие влияние на нейропатический компонент постторакотомного болевого синдрома [78].

С конца XX века кетамин начал рассматриваться в качестве адъюванта в схемах периоперационного обезболивания. Этот препарат выступает в роли неконкурентного антагониста рецепторов N-метил-D-аспартата (NMDA). Применение кетамина после хирургических вмешательств способствует улучшению качества обезболивания [76].

Кетамин снижает потребность в использовании опиоидных анальгетиков и способствует улучшению функций легких в раннем послеоперационном периоде [32]. Антагонисты NMDA-рецепторов способствуют предотвращению возникновения толерантности к опиоидным анальгетикам, а также уменьшают опиоид-индуцированную гиперальгезию. Кроме того, кетамин помогает снизить уровень послеоперационной боли у пациентов, страдающих от наркотической зависимости. Применение кетамина в периоперационном периоде также способствует уменьшению вероятности формирования хронического послеоперационного болевого синдрома [15].

В качестве компонента анестезиологического обеспечения после оперативных вмешательств на органах грудной клетки можно рассматривать

внутривенную инфузию лидокаина. Исследования показывают, что данная методика обладает выраженным анальгетическим эффектом, снижает потребность в наркотических анальгетиках, обеспечивает стабильность гемодинамического и нейроэндокринного статуса [3, 6].

На протяжении длительного времени опиоидная анальгезия считалась «золотым стандартом» в большинстве развитых стран. Однако в последние годы появились данные, указывающие на отрицательное воздействие опиоидов на течение раннего послеоперационного периода. К традиционным побочным эффектам, связанным с использованием этих препаратов, относятся угнетение сознания, чрезмерная седация, тошнота и кожный зуд. Кроме того, исследуется их способность вызывать опиоид-индуцированную гиперальгезию, а также иммуносупрессивные эффекты, которые могут снизить эффективность местных анестетиков.

Таким образом, возникла необходимость переосмыслить подходы к послеоперационному обезболиванию и рассмотреть альтернативные методы, которые могут минимизировать риски, связанные с использованием опиоидов [9].

Мультимодальная анальгезия является оптимальной и обеспечивает достаточный уровень обезбоживания в послеоперационном периоде, а также позволяет снизить потребность в опиоидных анальгетиках [21]. Регионарные методы анальгезии, в свою очередь, являются неотъемлемой частью эффективной реализации концепции мультимодального обезбоживания [2].

1.5 ГРУДНАЯ ЭПИДУРАЛЬНАЯ БЛОКАДА – «ЗОЛОТОЙ СТАНДАРТ» ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

Разработка и внедрение эпидуральной анестезии в клиническую практику непосредственно связано с изучением строения и функций спинного мозга. В 1901 г. французские врачи Ж. А. Сикар и Ф. Кателен независимо от друг друга стали первыми, кто описал метод блокирования нижних сакральных и кокцигиальных нервов. Это осуществлялось путем введения раствора местного

анестетика в эпидуральное пространство через сакральное отверстие. В качестве анестезирующего средства применялся кокаин, который вводили через hiatus sacralis. Целью данной процедуры было стремление к созданию менее рискованной анестезии по сравнению с традиционным методом спинальной анестезии [16].

Ранние протоколы Общества ускоренного восстановления после операций (Enhanced recovery after surgery - ERAS) определяли эпидуральную блокаду как весьма важную часть интраоперационного обезболивания, и в течение длительного времени она была «золотым стандартом» анальгезии после торакальных операций. Проведено большое количество исследований, доказывающих эффективность данного метода. Представлены данные, свидетельствующие о том, что эпидуральная блокада значительно снижает риск и частоту развития осложнений в раннем послеоперационном периоде, а также, может рассматриваться как эффективный способ профилактики возникновения ХПТБС [73, 103, 110, 111].

В мета-анализе J. K. Chiew с соавт. было рассмотрено 51 рандомизированное контролируемое исследование (РКИ). Авторы сравнили системную и эпидуральную анальгезию (ЭА) после кардиохирургических вмешательств. Результаты проведенного исследования показали, что ЭА достоверно сокращает частоту послеоперационных осложнений и время пребывания пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии, в послеоперационном периоде [121].

Несмотря на столь продолжительное время применения эпидуральной блокады в клинической практике, частота возникновения возможных осложнений по-прежнему остается предметом дискуссий. А.М. Овечкин с соавт. в обзоре, посвященном безопасности регионарной анестезии и анализу осложнений, представили данные, согласно которым частота осложнений регионарной анестезии в начале XXI века приблизительно соответствует показателям конца XX века и составляет от 3,5 до 4,8 случаев на 10 тыс. анестезий [12].

Среди возможных осложнений и технических ошибок при проведении эпидуральной анестезии отмечают непреднамеренную дислокацию катетера и нефункционирующий эпидуральный катетер (частота до 30%), пункцию твердой мозговой оболочки, системную токсичность местных анестетиков и развитие высокого уровня блокады. Кроме того, все большее число пациентов принимают пероральные антикоагулянты или страдают почечной недостаточностью, что потенциально увеличивает риск осложнений, связанных с эпидуральной анальгезией [19].

Анатомия эпидурального пространства способствует развитию осложнений. Ограниченный объем эпидурального пространства и наличие крупных вен, которые могут повреждаться при пункции, создают условия для развития неврологического дефицита, даже при гематоме небольших размеров. Клинические признаки гематомы эпидурального пространства могут появиться спустя три дня после пункции или после удаления катетера. Чаще всего пациенты предъявляют жалобы на боль в спине (38–50%), могут развиваться нарушения функций тазовых органов, сенсорные нарушения и слабость в нижних конечностях [11].

Вследствие анатомических особенностей пациентов (избыточная масса тела и деформация позвоночника) выполнение эпидуральной блокады на грудном уровне, является весьма непростой задачей. Возможны технические трудности во время выполнения блокады, что, в свою очередь, повышает риски развития осложнений [114]. D. G. Sarridou и соавт. провели ретроспективное исследование, в которое было включено 1145 пациентов, перенесших обширные торакальные вмешательства, в том числе трансплантацию легких. Всем пациентам были установлены эпидуральные катетеры, выполнена эпидуральная анальгезия. По результатам этого исследования ни у одного пациента не было зафиксировано серьезного осложнения, таких как эпидуральная гематома, абсцесс или высокий спинальный блок [99].

В последние десятилетия большим клиническим интересом пользуются различные нейрофасциальные блокады. Данные методики привлекательны своей

относительной простотой и эффективностью в качестве регионарного компонента мультимодальной анальгезии в послеоперационном периоде. Lusianawati и соавт. провели систематический обзор и метаанализ, в котором сравнили анальгетическую эффективность ЭА и блокады передней зубчатой мышцы (SAPB). В рамках данного исследования приняли участие 384 пациента., перенесших открытые торакальные вмешательства. Согласно полученным данным SAPB позволил обеспечить сопоставимую эпидуральной блокаде анальгезию, с меньшей частотой гипотонии [56].

В. А. Жихарев с соавт. провели сравнительный анализ эффективности методов регионарной анестезии в торакальной хирургии. В исследование было включено 150 пациентов, перенесших лобэктомия. Авторы сделали вывод, согласно которому, при торакотомии предпочтительным методом обезболивания остается эпидуральная или паравертебральная блокада. Данные методики не только обеспечивают адекватный уровень анальгезии, но и позволяют сократить время пребывания в отделении интенсивной терапии [23].

1.6 ВАРИАНТЫ РЕГИОНАРНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ В ТОРАКАЛЬНОЙ ХИРУРГИИ

Достойной альтернативой эпидуральной анальгезии является паравертебральная блокада [27,48], которая была впервые описана Sellheim в 1905 году и широко применяется с 1978 года для лечения острой и хронической боли. Паравертебральная блокада обеспечивает ипсилатеральную блокаду соматических и симпатических нервов, расположенных в паравертебральном пространстве [92].

Паравертебральная блокада оказывает менее выраженное воздействие на системную гемодинамику, при этом, обеспечивает высокий уровень анальгезии, снижая потребность в опиоидных анальгетиках, а также профилактирует развитие хронического постторакотомического болевого синдрома [30,93].

Среди возможных осложнений стоит отметить пневмоторакс, пункцию сосуда и системную токсичность местных анестетиков. Выполнение блокады под УЗ-навигацией позволяет идентифицировать ключевые ориентиры (SP-остистый отросток, TP-поперечный отросток, PVS-паравертебральное пространство, SCTL-верхняя реберно-поперечная связка, Р-плевра) и положение иглы, тем самым минимизировать осложнения [30].

В последние годы большим клиническим интересом пользуются нейрофасциальные блокады [14, 94, 33].

Существуют различные методики обезболивания торакотомии, каждая из которых имеет свои особенности выполнения, показания к применению и степень эффективности. Одной из таких методик является блокада грудной мышцы (PECS 2 - pectoralis nerve plane block), а также блокада передней зубчатой мышцы (SAPB - serratus anterior plane block), ретроламинарная блокада (RLB - retrolaminar block), блокада межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник (ESPB – erector spinae plane block) [14, 19, 44].

Вышеперечисленные варианты регионарной анальгезии представляют собой блокады межфасциальных пространств. Механизм действия данных методик заключается в распространении местного анестетика внутри фасциальной плоскости и в прилегающих тканевых компартментах. В последние десятилетия, межфасциальные блокады, рассматриваются в качестве альтернативы эпидуральной и паравертебральной блокадам. Высокий клинический интерес объясняется относительной простотой и безопасностью методов. В настоящее время проводится большое количество клинических исследований, направленных на изучение механизма распространения местного анестетика. Имеющиеся данные, указывают на то, что включение межфасциальных блокад в схему мультимодальной анальгезии, позволяет снизить потребность в опиоидных анальгетиках и выраженность болевого синдрома. Межфасциальные блокады стоит применять в сочетании с системными анальгетиками различных групп, а не в качестве единственного метода послеоперационной анальгезии [18, 41]. Доказано, что блоки ESPB и RLB,

действуют на висцеральную и соматическую боль [72]. Нейрофасциальные блокады являются относительно простыми и безопасными методиками, поскольку выполняются под контролем ультразвука. Анатомические ориентиры легко визуализируются, а место инъекции находится вдали от дискретных нервов, плевры и крупных сосудов. Кроме того, краниокаудальная диффузия анестетиков позволяет обеспечить эффективную анальгезию нескольких дерматомов [71,72].

1.7 АНАТОМИЯ И ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ФАСЦИИ

В течение последних десятилетий анатомия и патофизиология фасции является предметом большого клинического интереса. Ультразвук и магнитно-резонансная томография позволили более детально изучить ткани организма [29, 115, 124]. Последние исследования рассматривают структуру фасции с микроскопической точки зрения.

Фасцию можно определить как динамичную сложно организованную анатомическую структуру, состоящую из различных типов клеток, встроенных во внеклеточный матрикс, и нервных волокон. Каждый компонент играет определенную роль в фасциальной системе, изменяясь в зависимости от действия различных раздражителей [29].

Фасция — это соединительнотканная оболочка, необходимая для прикрепления и дифференцировки мышц, внутренних органов и сосудов. Фасциальная система представляет собой трехмерный матрикс из коллагенсодержащих соединительнотканых волокон, который обеспечивает интегрированную работу организма [51].

Исходя из анатомических и гистологических характеристик, фасции можно разделить на три основных вида:

- Поверхностная фасция, которая находится непосредственно под кожей и жировой клетчаткой.

- Глубокие (мышечные) фасции. В зависимости от структуры и анатомического расположения выделяют два основных типа — это апоневротические и эпимизиальные фасции. Первые относятся к оболочкам, которые покрывают и фиксируют на месте группу мышц или служат для прикрепления мышцы, например глубокие фасции конечностей, грудопоясничная фасция и влагалище прямой мышцы живота. Эпимизиальные фасции окружают скелетные мышцы или могут быть непосредственно связаны надкостницей, как в случае глубокой фасции туловища.

- Висцеральные фасции, которые представляют собой все фасции, тесно связанные с отдельными органами, поддерживающие паренхиму.

Глубокие (мышечные) фасции привлекали большое внимание в последние годы ввиду их возможной роли в проприоцепции, координации движений и боли [29].

Морфометрические характеристики глубокой фасции достаточно переменчивы. Они зависят от анатомического расположения, возраста, индекса массы тела (ИМТ) и функционального состояния организма. Например, апоневротические фасции конечности имеют среднюю толщину 1 мм (590–1453 мкм). Согласно результатам исследования Stecco и соавт. средняя толщина грудной эпимизиальной фасции составляет 150–200 мкм. Исследователи также отметили, что фасции становились толще в кранио-каудальном направлении. Таким образом, средняя толщина в подключичной области составляет 131 мкм, 182 мкм в области молочной железы и 578 мкм в нижней грудной области [95]. Wilke и соавт. изучая эпимизиальную фасцию мышц, выпрямляющих позвоночник, обнаружили среднюю толщину 0,62 мм (0,4–1,75 мм) [62].

Преобладающей популяцией клеток фасциальной ткани являются фибробласты, их основная задача заключается в поддержании структурной целостности. Важным клеточным компонентом фасций являются фасциоциты, миофибробласты и телоциты. Миофибробласты являются специализированными фибробластами, способными к сократительной

активности. Телоциты — это клетки фасциальной ткани, имеющие длинные тонкие отростки, называемыми телоподиями. Их роль и распределение в структуре фасциальной ткани все еще изучается, в настоящее время принято считать, что данный вид клеток участвует в регенерации, ремоделировании, иммунном контроле и клеточной коммуникации. Вероятно, телоциты играют важную роль в регуляции миофасциальной боли [39].

Нервные волокна определяют чувствительную роль фасциальной ткани, клеточные компоненты, в свою очередь, адаптируют фасцию к различным условиям, определяя ее метаболические свойства и синтезируя внеклеточный матрикс, который представлен двумя составляющими: белковыми волокнами и водным компонентом. Белковые волокна представлены коллагеном I и III типов, а также эластичными волокнами, обеспечивающими структуру ткани. Водный компонент представляет собой желатиноподобное вещество, содержащее большое количество гликозаминогликанов, которые придают тургор и гибкость ткани, обеспечивают скольжение фасциальных листков и транспорт метаболически активных веществ [29].

Для успешного применения нейрофасциальных блокад в клинической практике необходимо понимать микроскопическую структуру фасции, поскольку, поры между коллагеновыми волокнами делают фасцию высокопроницаемой для молекул местного анестетика. Следовательно, местный анестетик, введенный в межфасциальное пространство, может распространяться в пространстве фасциальной плоскости; он может проникать в мышцы посредством диффузии или объемного потока через более крупные отверстия; также местный анестетик может диффундировать в системный кровоток.

Следовательно, для повышения эффективности нейрофасциальной блокады необходимо:

- Введение местного анестетика непосредственно в нейрофасциальное пространство.
- Использование достаточного объема местного анестетика для облегчения физического распространения за счет объемного потока.

- Оптимальная концентрация местного анестетика для обеспечения эффективной диффузии [97].

Контроль над уровнем болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде является принципиально важным моментом. Существуют убедительные данные, указывающие на то, что эпидуральная и паравертебральная блокады не являются идеальными методами. Поэтому, остается актуальной проблема поиска альтернативного метода регионарной анальгезии. ESPB можно рассматривать в качестве безопасного и эффективного варианта анальгезии для различных типов хирургических вмешательств на грудной клетке, брюшной полости и конечностях [79, 116].

Согласно результатам метаанализа Р.Е. Лахина с соавт., включающим 13 исследований с общим количеством пациентов 1178, перенесших кардиохирургические вмешательства, ESPB позволяет снизить потребность в наркотических анальгетиках, выраженность болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, сократить длительность искусственной вентиляции легких и частоту послеоперационных осложнений [28].

1.8 БЛОКАДА НЕРВОВ МЕЖФАСЦИАЛЬНОГО ПРОСТРАНСТВА МЫШЦ, ВЫПРЯМЛЯЮЩИХ ПОЗВОНОЧНИК, КАК КОМПОНЕНТ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ

Впервые блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник (erector spinae muscles plane block — ESPB), была описана М. Forero и соавт. в 2016 г. для лечения двух случаев выраженной нейропатической боли (вследствие метастатического поражения ребер и множественного перелома ребер) [117].

Согласно последним литературным данным, техника выполнения ESPB была описана проф. Б. М. Рачковым и проф. В.М. Кустовым еще в 1994 году, когда ученые получили патент «Способ лечения боли при патологии спинного мозга и позвоночного столба». М. Forero в 2016 году предложил практически

идентичную методику выполнения блока по месту инъекции раствора местного анестетика и направлению введения кончика иглы [22].

В своей работе М. Foggo и соавторы предложили вводить раствор местного анестетика под контролем ультразвука в межфасциальное пространство мышц, выпрямляющих позвоночник, ориентируясь на дистальный конец поперечного отростка T5. Исследование показывает, что распространение местного анестетика (МА) при выполнении блокады происходит по межмышечной фасции, что позволяет ему достичь как переднего, так и заднего эпидурального пространства. Это, в свою очередь, обеспечивает эффективную анальгезию в соответствующих дерматомах спинномозговых нервов (СМН).

К мышцам, выпрямляющим позвоночник на уровне грудного отдела позвоночника, относится остистая мышца груди, длинная мышца груди и подвздошно-реберная мышца. Помимо вышеперечисленных анатомических образований, оказывать влияние на распространение местного анестетика могут межпоперечная мышца, верхняя реберно-поперечная связка и межпоперечная связка.

Выполнение блокады на грудном уровне заключается в сагиттальном сканировании линейным ультразвуковым датчиком поперечного отростка позвонка (T5). Затем, иглу продвигают вперед до тех пор, пока не будет достигнут контакт с поперечным отростком, осуществляя постоянный контроль кончика иглы. Далее вводится местный анестетик (20–30 мл) между поперечным отростком и мышцами, выпрямляющими позвоночник [44].

Пациенты, перенесшие торакальные вмешательства, испытывают болевой синдром высокой интенсивности, поэтому возникает потребность в пролонгировании блокады и установки катетера в межфасциальное пространство.

В 2016 году I. Costache и соавт. сообщили о том, что верхняя реберно-поперечная связка не является барьером для диффузии инъецируемого препарата, и местные анестетики могут проникать через связку в паравертебральное пространство [53].

Механизм действия ESPB схож с паравертебральной блокадой, однако вероятность возникновения осложнений при этом методе ниже [61]. В литературе описан один случай пневмоторакса [123].

После введения местного анестетика в область, расположенную позади от дистального конца поперечного отростка заинтересованного позвонка, МА распространяется по межреберному межфасциальному пространству. Это приводит к ипсилатеральной блокаде латеральных и дорсальных ветвей межреберных нервов. Кроме этого, местный анестетик через межпозвонковое отверстие может проникать в переднее и заднее эпидуральное пространство, обеспечивая при этом эффективную сенсорную блокаду [14].

Анатомия межфасциального пространства на уровне V грудного позвонка представлена на рисунке 1.

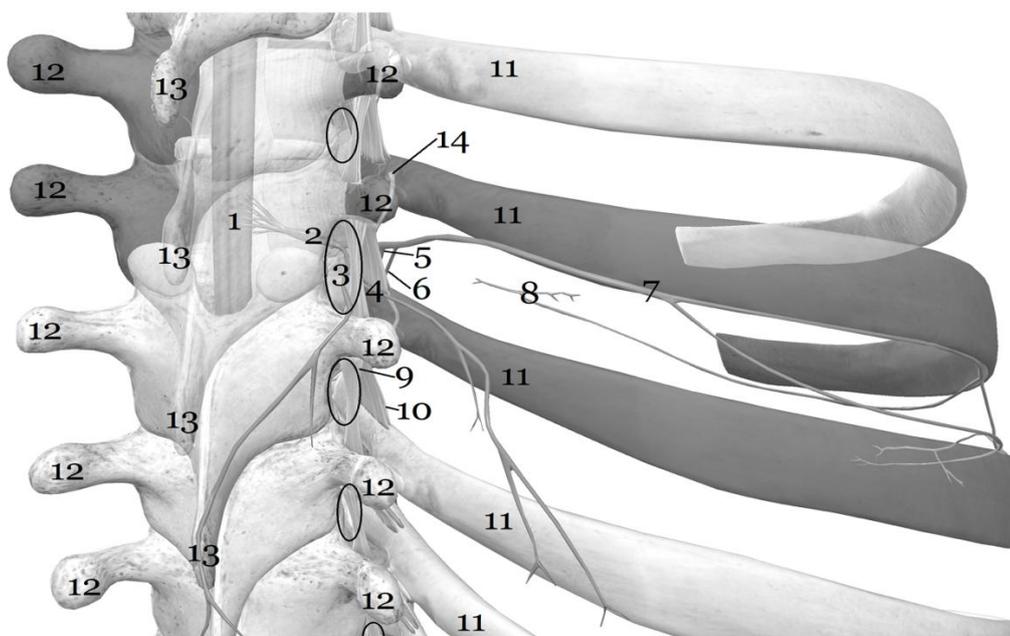


Рисунок 1 - Анатомия межфасциального пространства на уровне V грудного позвонка. (Ссылка на источник - <https://elibrary.ru/item.asp?id=46425556>)

Примечание. 1– спинной мозг с отходящими от него корешками; 2 - дорзальный ганглий; 3 - задняя ветвь СМН; 4 - передняя ветвь СМН; 5 - ганглий симпатической цепочки; 6 – серые коммуникантные ветви; 7 – межреберный нерв; 8 – кожный нерв; 9 – межпоперечная связка; 10 – реберно-поперечная связка; 11 -ребро; 12 - поперечный отросток; 13 – остистый отросток; 14 – белые коммуникантные ветви.

В последние годы область изучения метода ESPB привлекла значительное внимание клиницистов, однако многие аспекты этого вопроса остаются недостаточно исследованными. В частности, неясно, как именно происходит распространение местного анестетика и каковы главные механизмы его действия. Не ясно, влияет ли общее состояние пациента на формирование блокады. Большая часть исследований, посвященных этому направлению, проводилась на трупах. В представленных работах авторы показали распространение красителя метиленового синего в краниальном, каудальном и латеральном направлениях. Необходимо понимать, что результаты, полученные в исследованиях на трупах, являются менее репрезентативными, вследствие отсутствия у анализируемых объектов динамического изменения внутригрудного давления. В результате этого фасция не может выполнять функцию трехмерного матрикса, что может ограничивать распространение анестетика [13].

В настоящее время автор методики постулирует факт об отсутствии необходимости изучения распространения МА на кадаврах, поскольку не определена корреляция между площадью распространения МА и анальгетической эффективностью блокады.

Эффективное обезболивание в раннем послеоперационном периоде является приоритетной задачей. В литературе представлено достаточно сведений о том, что эпидуральную и паравертебральную блокады нельзя считать безупречными. В некоторых случаях ЭА технически сложна и связана с риском серьезных осложнений, таких как эпидуральная гематома, повреждение нервов и гипотония. ПВБ также связана с риском серьезных осложнений, таких как пневмоторакс, гипотония или повреждение нервов. Поэтому, остается актуальной проблема поиска альтернативного метода регионарной анальгезии. Блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, показала себя как эффективный и безопасный вариант анальгезии для различных типов вмешательств на грудной клетке, брюшной полости и конечностях [79, 116].

ГЛАВА 2. ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Дизайн исследования – проспективное, рандомизированное, одноцентровое исследование, одобренное локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СГМУ (г. Архангельск) Минздрава России (Протокол № 08/10-21 от 27 октября 2021 г.).

В основу данного исследования положены результаты анализа уровня обезболивания в раннем послеоперационном периоде у 66 пациентов (ASA II–III), перенесших плановые торакальные вмешательства. Пациенты были рандомизированы на две группы: основную (группа исследования) - послеоперационная анальгезия проводилась методом продленной ультразвуком контролируемой блокады нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, в сочетании с НПВС и парацетамолом, и контрольную (группа сравнения) - послеоперационная анальгезия проводилась с применением продленной эпидуральной анальгезии в сочетании с НПВС и парацетамолом. Исследование было проведено на базе торакального центра ГБУЗ АО «Архангельская областная клиническая больница» в период с ноября 2022 г. по декабрь 2023 г. Организация исследования представлена на рисунке 2.

Распределение пациентов по нозологическим группам согласно МКБ-10, включенных в исследование: злокачественные новообразования органов дыхания и грудной клетки (n=44); доброкачественные новообразования органов дыхания (n=12); хронические болезни нижних дыхательных путей, эмфизема (n=5); болезни диафрагмы (n=5).

Пациенты рандомизированы на две группы по 33 человека. Для определения метода послеоперационного обезболивания применялся метод конвертов. Конверты хранились в запечатанном виде в сейфе и передавались заведующим отделением утром в день операции, незадолго до предоперационного осмотра анестезиолога. До вскрытия конверта ни врач, ни пациент не располагали сведениями о выбранном методе послеоперационной анальгезии.

Критерии включения в исследование:

- наличие добровольного информированного согласия;
- возраст старше 18 лет;
- плановый характер оперативного вмешательства.

Критерии невключения в исследование:

- отказ от участия в исследовании;
- наличие аллергии на местные анестетики;
- прием системных стероидных препаратов;
- наличие коагулопатии или системной антикоагулянтной терапии;
- наличие психических нарушений;
- наличие гнойно-септических заболеваний.

Критерии исключения из исследования:

- инфекционные осложнения в послеоперационном периоде;
- повторное оперативное вмешательство;
- потребность в вазопрессорной поддержке в течение суток.

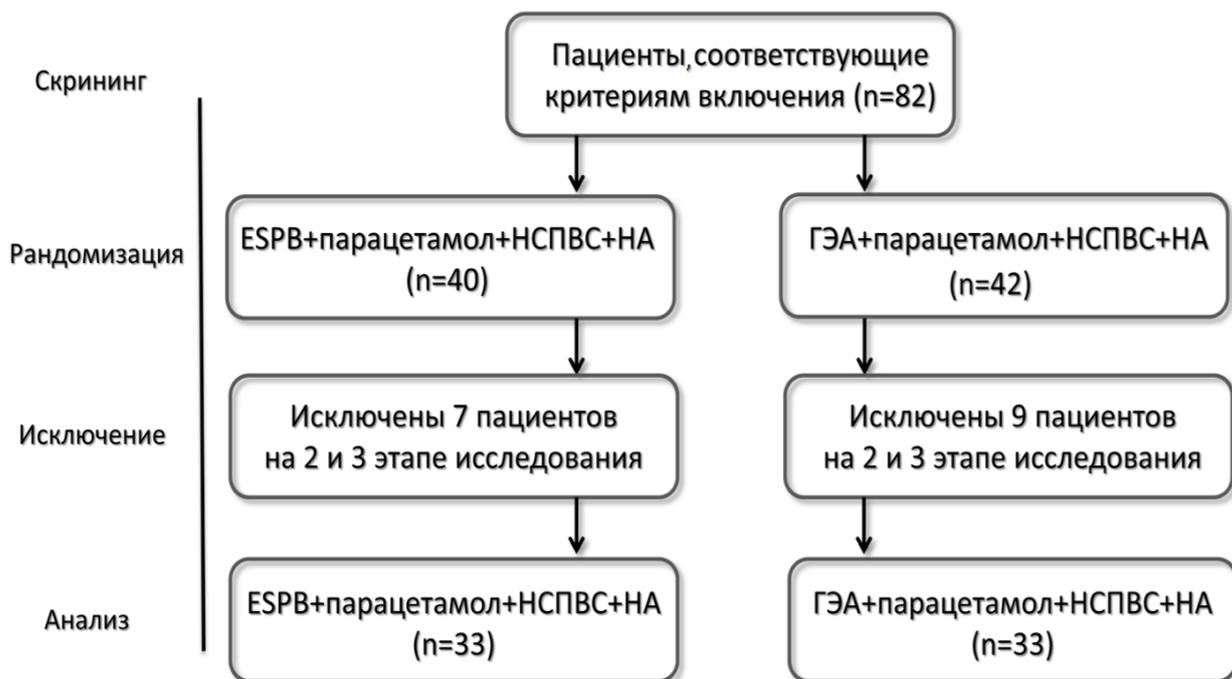


Рисунок 2 - Блок-схема организации исследования

Примечание. ESPB (erector spinae plane block) – блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, ГЭА – грудная эпидуральная блокада, НСПВС – нестероидные противовоспалительные средства, НА – наркотические анальгетики

Критерии исключения на втором этапе исследования:

- потребность в вазопрессорной поддержке в течение первых суток послеоперационного периода (из группы исследование исключено 0 пациентов, из группы сравнения – 6).

Критерии исключения на третьем этапе исследования:

- развитие инфекционных осложнений (COVID 19) (исключено 5 пациентов из группы исследования и 2 пациента из группы сравнения);
- повторное оперативное вмешательство (группа исследования – 2 пациента, группа сравнения – 1).

Характеристика пациентов, включенных в исследование представлена в таблице 1.

Таблица 1 - Клинико-демографическая характеристика пациентов, включенных в исследование

Показатель	Группа исследования (n=33)	Группа сравнения (n=33)
ASA II/III	18/15	18/15
Пол, муж. / жен.	20/13	21/12
Средний возраст, лет	64 ± 4,2	62 ± 3,8
Рост, см	170,5 ± 6,5	172,4 ± 8,3
Масса тела, кг	84 ± 18	83 ± 17,2
ВАШ до операции, см	0	0
ЖЕЛ до операции, литры	3,6 ± 0,8	3,6 ± 0,7
ПСВ до операции, л/мин	380,0 ± 35,0	375,0 ± 38,0

В зависимости от результатов рандомизации, в комплекс анестезиологического обеспечения включали катетеризационные методики:

группа исследования – превентивная унилатеральная ультразвук–контролируемая продленная блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник (БНМПМВП); группа сравнения – превентивная грудная эпидуральная блокада (ГЭА) на уровне Th4 – Th5.

Группа исследования (n = 33) (20 мужчин и 13 женщин), средний возраст которых составил 64 года.

Объем выполненного оперативного вмешательства:

- расширенная пневмонэктомия (n = 5);
- расширенная билобэктомия (n = 3);
- расширенная лобэктомия (n = 21);
- пластика диафрагмы (n = 2);
- пластика булл с тотальной плеврэктомией (n = 2).

Группа сравнения (n = 33) (21 мужчина и 12 женщин), средний возраст которых составил 62 года.

Объем выполненного оперативного вмешательства:

- расширенная пневмонэктомия (n = 5);
- расширенная билобэктомия (n = 3);
- расширенная лобэктомия (n = 18);
- пластика диафрагмы (n = 4);
- пластика булл с тотальной плеврэктомией (n = 3).

Средняя продолжительность оперативного вмешательства в группе исследования составила 155 минут, в группе сравнения – 150 минут. Средний объем кровопотери в группе исследования составил 540 мл, в группе сравнения – 560 мл. Средний объем инфузионной терапии в группе исследования составил 1850 мл, в группе сравнения – 1900 мл.

Для всех оперативных вмешательств в качестве хирургического доступа использовалась переднебоковая торакотомия в пятом межреберье.

Катетеры для обезболивания в исследуемых группах устанавливали до начала общей анестезии в операционной. Для ультразвуковой навигации в группе исследования использовали аппарат EZono 3000 (Германия). В группе

исследования после выполнения блокады (введение 30 мл 0,33% ропивакаина в нейрофасциальное пространство) проводилась оценка сенсорной блокады методом «pin prick» через 5, 10 и 15 минут. Полная утрата болевой чувствительности кожи в ответ на раздражение иглой наступала через 15 минут, что говорит об эффективности блокады.

Оперативные вмешательства проводились в условиях мультимодальной анестезии с ИВЛ. После преоксигенации всем пациентам вводили 1,5 мг/кг пропофола, 100–200 мкг фентанила, 0,6 мг/кг рокурония бромида. Трахею интубировали однопросветной трубкой. Вентиляция лёгких проводилась по принципам протективной ИВЛ. Анестезию поддерживали пропофолом, фентанилом и диазепамом, миореалаксация осуществлялась рокуронием в дозе 0,15 мг/кг.

В группе исследования обезболивание проводилось по принципу мультимодальной аналгезии с использованием унилатеральной продленной БНМПМВП (30 мл 0,33% ропивакаина перед оперативным вмешательством, затем в катетер вводился 0,2% ропивакаин со скоростью 6-7 мл/ч в течение трех суток) в сочетании с НПВС (кетопрофен 100 мг дважды в сутки), парацетамолом (4 г в сутки) и наркотическим аналгетиком (трамадол 100мг) по требованию. Средний расход местного анестетика составил 1108 мг/ 72 ч.

В группе сравнения обезболивание проводилось по стандартной схеме - грудная эпидуральная аналгезия (0,5% ропивакин по 7-8 мл болюсно после установки катетера в операционной, затем 0,2% ропивакаин со скоростью 5-6 мл/ч в течение трех суток) в сочетании с НПВС (кетопрофен 100 мг дважды в сутки), парацетамолом (4 г в сутки) и наркотическим аналгетиком (трамадол 100мг) по требованию. Средний расход местного анестетика составил 964 мг/ 72 ч.

После завершения оперативного вмешательства пациенты получали терапию в отделении реанимации и интенсивной терапии в течение первых суток. На вторые сутки послеоперационного периода переводились в хирургическое торакальное отделение.

2.2. МЕТОДИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ

В группе исследования послеоперационная анальгезия осуществлялась методом унилатеральной продленной ультразвук-контролируемой блокады нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник. Для выполнения блокады применялся ропивакаин. Ультразвуковая визуализация осуществлялась с использованием аппарата, оснащенного датчиком с частотой 8 МГц.

Пункцию и катетеризацию межфасциального пространства выполняли в положении пациента на боку в асептических условиях.

После ультразвуковой визуализации поперечных отростков позвонков на заинтересованном уровне (Th4-Th5) операционное поле обрабатывают антисептическими растворами и обкладывают его стерильным бельем. Место предполагаемой инъекции обезболивают 1–2 мл 2% раствора лидокаина. Контролируя с помощью ультразвука положение и продвижение конца вводимой иглы по длинной оси, иглу проводят к дистальному концу поперечного отростка. Для идентификации межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, вводится несколько миллилитров физиологического раствора хлорида натрия 0,9%. После начала раздвижения листков фасции вводимым раствором, к игле подсоединяют шприц с 20 мл ропивакаина необходимой концентрации и медленно вводят раствор, выполняя аспирационную пробу после каждых 5 мл, для предотвращения внутрисосудистого введения препарата. С целью продленного обезболивания в послеоперационном периоде в межфасциальное пространство устанавливается эпидуральный катетер. Выполняется фиксация катетера асептической повязкой. Ультразвуковая анатомия на уровне Th представлена на рисунке 3.



Рисунок 3 - Ультразвуковая анатомия при параспинальном сканировании поперечных отростков на уровне Th 5 по короткой оси. (Ссылка на источник - <https://elibrary.ru/item.asp?id=46425556>)

Примечание. 1 – поперечный отросток. Белая линия – межфасциальное пространство.

В группе исследования в течение первых трех суток после операции послеоперационная анальгезия проводилась введением 0,2% ропивакаина в межфасциальное пространство со скоростью 6–7 мл/ч. В дополнение к БНМПМВП назначался кетопрофен 100 мг дважды в сутки внутривенно и парацетамол по 1г каждые 6 часов внутривенно. При необходимости вводились наркотические анальгетики (трамадол 100мг внутривенно).

В группе сравнения послеоперационное обезболивание осуществлялось введением 0,2% ропивакаина в эпидуральный катетер со скоростью 5–6 мл/ч в течение трех суток, парацетамол вводили с интервалом 1г каждые 6 часов. Кетопрофен назначался из расчёта 100 мг каждые 12 часов внутривенно. При необходимости вводились наркотические анальгетики (трамадол 100мг внутривенно).

2.3. МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.3.1. ОБЩЕКЛИНИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предоперационная подготовка пациентов проводилась согласно действующим клиническим рекомендациям, включала в себя:

- Объективное обследование.
- Лабораторное обследование.
- Электрокардиографию.
- Эхокардиографию с оценкой функции правого желудочка и давления в легочной артерии.
- Фибробронхоскопию.
- Спирометрию с оценкой ЖЕЛ и ОФВ1.
- Газовый анализ артериальной крови.
- МСКТ грудной клетки.

Вышеперечисленные методы клинико-лабораторного и функционального обследования, предоставляют возможность провести оценку общего состояния пациентов. Они также помогают определить функциональную операбельность и выявить признаки декомпенсации сопутствующих заболеваний, что может служить основанием для исключения из исследования. С целью оценки интенсивности болевого синдрома и изучения воздействия различных подходов к послеоперационному обезболиванию применялись специализированные методы клинической, лабораторной и инструментальной диагностики.

2.3.2. ФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Оценка выраженности болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (рисунок 4).

Для оценки уровня обезбоживания в послеоперационном периоде

применялся субъективный метод. Пациентам предлагалось определить уровень интенсивности боли. Для этого применялась визуальная аналоговая шкала (ВАШ), представляющая собой 100-миллиметровую линейку. На одном конце линейки обозначалось отсутствие боли, а на противоположном — крайняя степень боли, характеризующаяся как мучительная и нестерпимая.

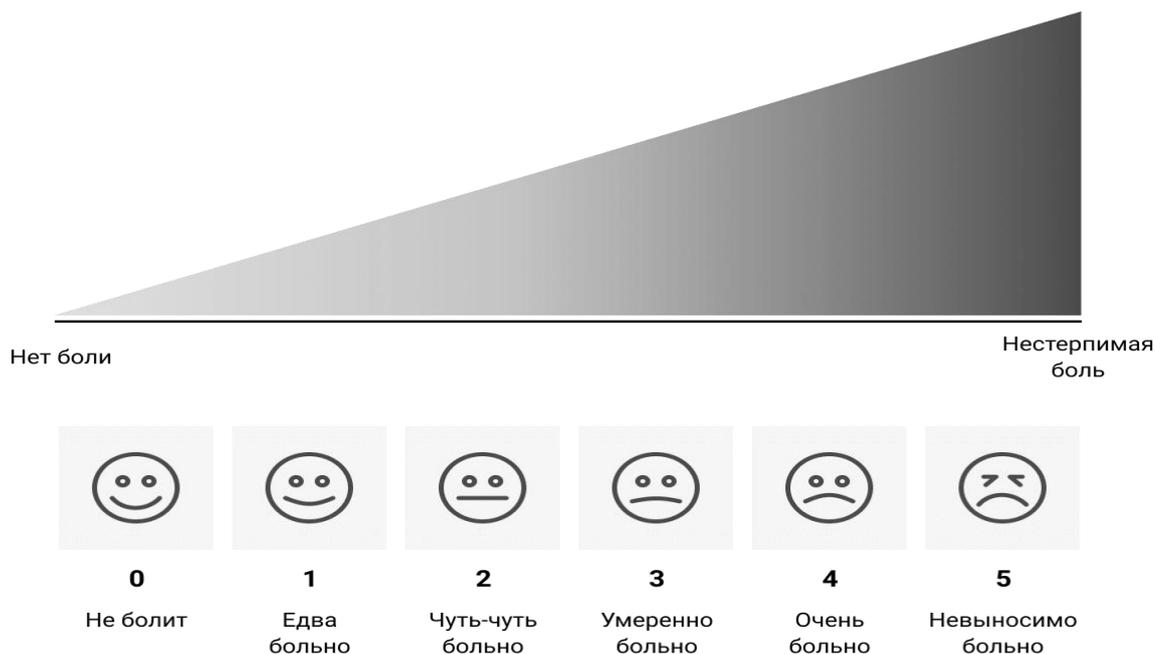


Рисунок 4 - Визуально-аналоговая шкала (ВАШ). (Ссылка на источник - <https://academy-plus.com.ru/article/vizualnoanalogovaya-shkala-vash-prostota-i-polza-primeneniya>)

Пациент делал отметку на специальной линейке, отражающей уровень болевых ощущений. Измерение расстояние от метки до конца линии, обозначающего «нет боли», проводилось в миллиметрах и фиксировалось в протоколе послеоперационной обезболивания. Оценка уровня боли в покое, при движении и кашле проводилась до операции; через 24 и 72 часа, и на седьмые сутки после оперативного вмешательства. В ходе исследования пациентам предлагалось поставить на 100-миллиметровой линейке отметку, соответствующую их субъективному ощущению уровня боли. Во время предоперационного осмотра исследователь объяснял значение крайних значений:

0 трактовался как отсутствие боли, тогда как 10 - указывало на нестерпимую боль. Болевой синдром оценивался следующим образом: 1–30 мм - легкий, 31–70 мм – умеренный, более 70 мм – выраженный.

2. Оценка потребности в опиоидных анальгетиках, а также анализ частоты и степени выраженности побочных эффектов, связанных с их применением. К числу таких побочных реакций относятся седативный эффект, кожный зуд, а также проявления со стороны пищеварительной системы в виде тошноты и рвоты, и задержка мочи.

2.3.3. МЕТОДЫ ЛАБОРАТОРНОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Для оценки динамики лабораторных маркеров выполнялось биохимическое исследование венозной крови пациентов на этапах: до операции; первые, третьи и седьмые сутки после оперативного вмешательства.

На всех этапах исследования проводился забор венозной крови пациентов, затем цельная кровь центрифугировалась, а полученную сыворотку замораживали при температуре – 40 градусов до последующего анализа.

Выполнены следующие исследования:

- Определение концентрации С-реактивного белка (СРБ) в сыворотке крови производили методом латекс-агглютинации с использованием реагентов фирмы Вектор-Бест (референсные значения 0–5 мг/л) на биохимическом анализаторе BioSystems A-15 (Испания).

- Уровни TNF- α , IL-6 и субстанции P (SP) определяли методом иммуноферментного анализа на полуавтоматическом микропланшетном фотометре Multiskan FC (Thermo Fisher Scientific) с применением реагентов фирмы Вектор-Бест (TNF- α и IL-6) и Elabscience Bionovation inc. (SP). Референсные значения для TNF- α и IL-6 были установлены согласно инструкции производителя и составили 0–6 пг/мл и 0 - 10 пг/мл, соответственно. Референсные значения для субстанции P были в пределах 40–270 пг/мл.

2.3.4. ИНСТРУМЕНТАЛЬНЫЕ МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Жизненная ёмкость лёгких (ЖЕЛ) — это наибольший объём воздуха, который может быть вдохнут после полного выдоха или, наоборот, выдохнут после глубокого вдоха. Данный показатель включает в себя три компонента: дыхательный объём, резервный объём вдоха и резервный объём выдоха. В представленном исследовании оценка жизненной ёмкости лёгких осуществлялась с помощью сухого портативного спирометра. Измерение ЖЕЛ проводилось для оценки исходного уровня - накануне оперативного вмешательства, а также на всех этапах исследования: через 24 и 72 часа, и на 7-е сутки после операции.

2. Пиковая скорость выдоха (ПСВ) - объём выдыхаемого с силой воздуха, который прошёл за 100 миллисекунд через бронхи из лёгких наружу.

Оценка пиковой скорости выдоха (ПСВ) осуществлялась при помощи портативного автоматического пикфлоуметра.

Измерение ПСВ проводилось для оценки исходного уровня - накануне оперативного вмешательства, а также на всех этапах исследования: через 24 и 72 часа, и на 7-е сутки после операции.

Данные, полученные в ходе исследований, были зафиксированы в специальном протоколе послеоперационного обезболивания.

2.3.5. СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Расчет размера выборки не проводили в связи с пилотным характером исследования. Статистический анализ выполнялся с использованием пакета SPSS for Windows, версия 17.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Количественные данные представлены как среднее и стандартное отклонение для переменных с нормальным распределением и медиана с межквартильным интервалом в случае переменных со скошенным распределением. Качественные данные представлены как абсолютные значения и процентные доли. При статистическом анализе для

оценки нормальности распределения признака использовался критерий Шапиро – Уилка. Для сравнения между группами применялся U – критерий Манна – Уитни. Для проведения внутригрупповых сравнений был использован критерий Уилкоксона и Фридмана. Для множественных сравнений - поправки Бонферрони. Результаты считаются статистически значимыми при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 ОЦЕНКА ВЫРАЖЕННОСТЬ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПО ВИЗУАЛЬНО-АНАЛОГОВОЙ ШКАЛЕ

При оценке интенсивности боли в покое через 24 часа после перенесенного вмешательства достоверных межгрупповых различий выявлено не было, данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 - Внутригрупповые различия уровня боли по ВАШ

Уровень боли по ВАШ	Группы пациентов		До операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки	Внутригрупповая разница
ВАШ в покое	ESP	Me (IQR)	0,0 (0,0)	0,0 (1,0) *	0,0 (0,0) *	0,0(0,0) *	Chi=23,317; p<0.001
	ЭА	Me (IQR)	0,0 (0,0)	1,0 (2,0) *	0,0 (3,0) *	0,0(3,0) *	Chi=39,395; p<0.001
ВАШ при движении	ESP	Me (IQR)	0,0 (0,0)	3,0(1,0) ¹ *	3,0(1,0) ¹ *	2,0(3,0) ³ *	Chi=93,637; p<0.001
	ЭА	Me (IQR)	0,0 (0,0)	3,0(1,0) ¹ *	3,0(1,0) ¹ *	2,0(2,0) ³ *	Chi=81,465; p<0.001
ВАШ при кашле	ESP	Me (IQR)	0,0 (0,0)	3,0(0,0) ² *	3,0(0,0) ² *	2,0(3,0) *	Chi=94,589; p<0.001
	ЭА	Me (IQR)	0,0 (0,0)	4,0(1,0) ² *	4,0(1,0) ² *	2,0(2,0) *	Chi=82,292; p<0.001

Примечание. 1 – межгрупповая разница: U-тест, U=339,5, p=0,007; 2 – межгрупповая разница: U-тест, U=265, p=0,0004; 3 – межгрупповая разница: U-тест, U=382,0, p=0,029;

* - внутригрупповая динамика между этапами. Сравнение: до операции vs 1 сутки; 1 сутки vs 3 сутки; 3 сутки vs 7 сутки. Критическое значение $p=0.05/3=0.17$

Оценка уровня болевого синдрома у пациентов в состоянии покоя не дает полного представления о их потребности в обезболивании. Для оценки

эффективности сравниваемых методик обезболивания, наиболее достоверными являются показатели боли при мышечной активности и кашле. Большинство пациентов, перенесшие оперативные вмешательства, страдают хроническими заболеваниями дыхательной системы, которые сопровождаются нарушением эвакуации мокроты и проходимости бронхов. Кашель представляет собой естественную защитную реакцию организма, играющую важную роль в санации трахеобронхиального дерева. Если после хирургического вмешательства уровень анальгезии оказывается недостаточным, это может негативно сказаться на способности пациента к нормальному кашлю. В результате, возможны проблемы с вентиляцией легких, что может привести к ателектазам и повысить риск возникновения инфекционных осложнений в послеоперационный период.

На первые сутки в группе исследования уровень боли по ВАШ при движении и кашле составил 30 мм, в контрольной группе – при движении 30 мм, при кашле 40 мм, что является статистически значимым межгрупповым различием U-тест, $U=265$, $p=0,0004$.

Показатели интенсивности боли на этапе третьих и седьмых суток в обеих группах достоверно не отличались.

Эффективная анальгезия в раннем послеоперационном периоде безусловно является важной и приоритетной задачей. Неадекватное обезболивание после торакотомии усугубляет нарушение респираторного статуса. Это может привести к дыхательной недостаточности вследствие ателектазирования легочной паренхимы или пневмонии, в результате неэффективного кашля и плохого выведения мокроты. Боль увеличивает риск возникновения гипоксемии, гиперкапнии, аритмии и ишемии миокарда. Послеоперационная боль высокой интенсивности также может способствовать развитию постторакотомического болевого синдрома [65].

3.2 ПОТРЕБНОСТЬ В ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКАХ

Актуальным вопросом остается снижение дозировок опиоидных анальгетиков в рамках анестезиологического сопровождения, что обусловлено широким спектром вызываемых ими осложнениями.

Потребность в опиоидных анальгетиках была ниже в группе исследования (трамадол 300мг/сут) в сравнении с контрольной группой (трамадол 400мг/сут) U-test, $U= 329,0$, $p= 0,006$.

В течение первых суток после оперативного вмешательства восьми пациентам в группе исследования не потребовалось назначения опиоидных анальгетиков.

Побочные эффекты применения опиоидных анальгетиков не были зафиксированы в исследуемых группах.

3.3 ДИНАМИКА ЛАБОРАТОРНЫХ МАРКЕРОВ (СРБ, IL-6, TNF- α , СУБСТАНЦИИ P) КАК КОСВЕННЫХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ УРОВНЯ АНАЛЬГЕЗИИ

При оценке динамики изменения концентрации исследуемых маркеров (СРБ, IL-6, TNF- α , субстанция P) не было получено межгрупповых различий на всех этапах исследования. Внутригрупповые различия исследуемых лабораторных показателей представлены в таблице 3.

Таблица 3 - Внутригрупповые различия исследуемых лабораторных показателей

Лабораторный показатель	Группы пациентов		До операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки	Внутригрупповая разница
СРБ	ESP	Me (IQR)	6,0 (5,4)	96,3 (89,5) *	179,0 (184,3) *	27,7 (62,5) *	Chi=71,2; p<0.001
	ЭА	Me (IQR)	7,4 (7,9)	131,0 (100) *	161,8 (194,0) *	48,7 (39,5) *	Chi=55,671; p<0.001

Продолжение таблицы 3

Лабораторный показатель	Группы пациентов		До операции	1 сутки	3 сутки	7 сутки	Внутригрупповая разница
ФНО	ESP	Me (IQR)	0,0 (0,5)	0,0 (0,9)	0,0 (0,5)	0,0 (0,3)	Chi=2,15; p=0.54
	ЭА	Me (IQR)	0,0 (0,0)	0,0 (0,0)	0,0 (0,2)	0,0 (0,25)	Chi=4,71; p=0.19
ИЛ-6	ESP	Me (IQR)	3,0 (4,7)	81,2 (64,4) *	32,9 (41,1) *	12,4 (26,8) *	Chi=69,05; p<0.001
	ЭА	Me (IQR)	3,6 (5,9)	57,9 (48,9) *	25,1 (29,0) *	10,1 (12,0) *	Chi=65,014; p<0.001
Субстанция Р	ESP	Me (IQR)	87,3 (24,3)	91,2 (41,5)	79,1 (40,3) *	78,3 (35,1)	Chi=4,41; p=0.22
	ЭА	Me (IQR)	96,7 (45,9)	81,8 (44,7) *	80,2 (53,6)	72,3 (37,7)	Chi=15,67; p=0.001

Примечание. * - внутригрупповая динамика между этапами. Сравнение: до операции vs 1 сутки; 1 сутки vs 3 сутки; 3 сутки vs 7 сутки. Критическое значение $p=0.05/3=0.17$

Изменения концентраций исследуемых маркеров в группах исследования и сравнения были синхронными с уровнем выраженности болевого синдрома, что указывает на сопоставимый уровень стресс-ответа на операционную травму. Динамика концентрации исследуемых маркеров представлена на рисунках 5–8. При оценке лабораторных показателей не было получено статистически значимых межгрупповых различий на всех этапах исследования. Статистически значимая внутригрупповая разница на всех этапах исследования была зафиксирована в уровнях показателей СРБ и ИЛ-6. Динамика значений субстанции Р на третьи сутки после операции была значимой в группе исследования, в контрольной группе внутригрупповые различия отмечены к первым суткам. Уровни концентраций TNF- α не имели значимой внутригрупповой разницы на всех этапах исследования.

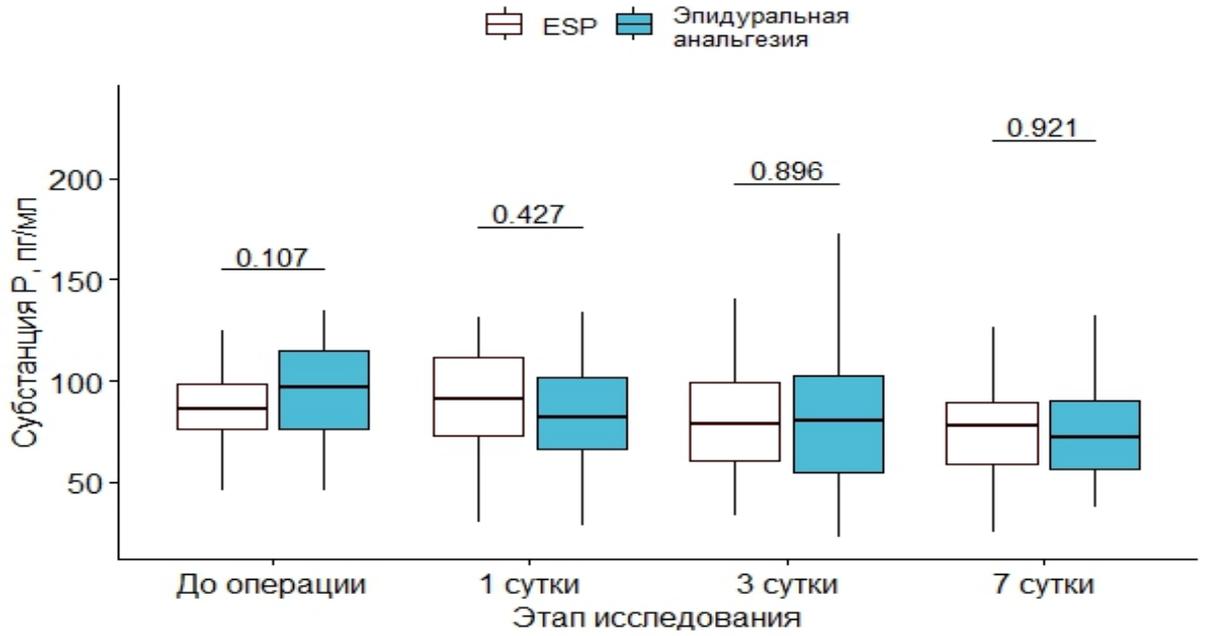


Рисунок 5- Динамика значений концентрации Субстанции Р на этапах исследования

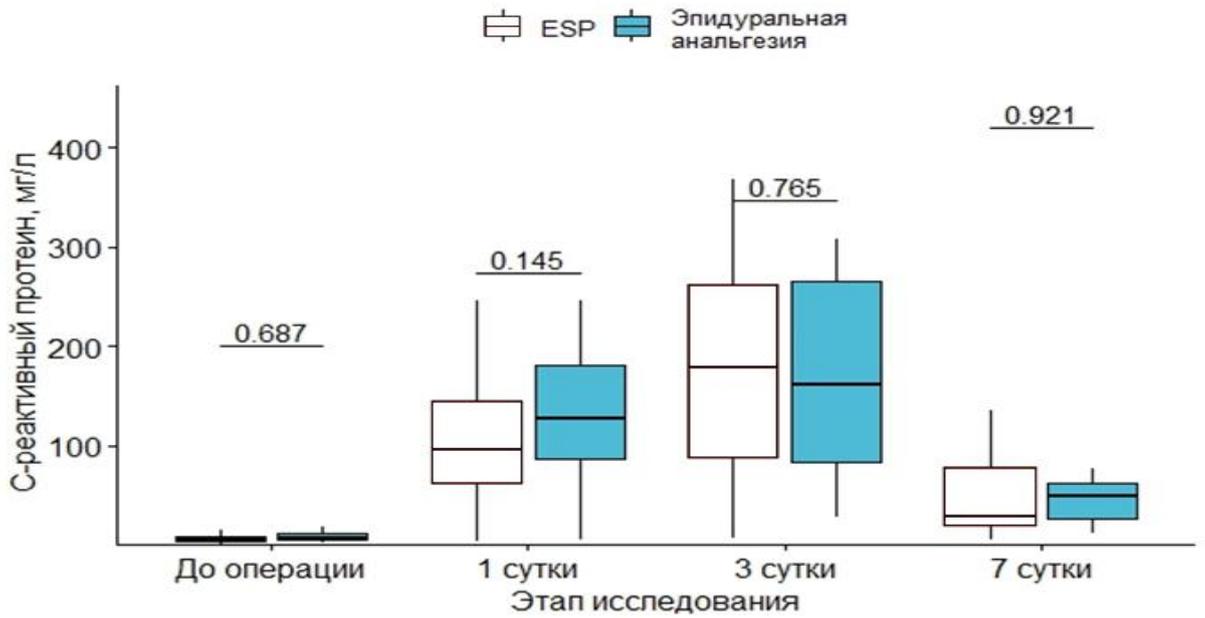


Рисунок 6 - Динамика значений концентрации С – реактивного белка на этапах исследования

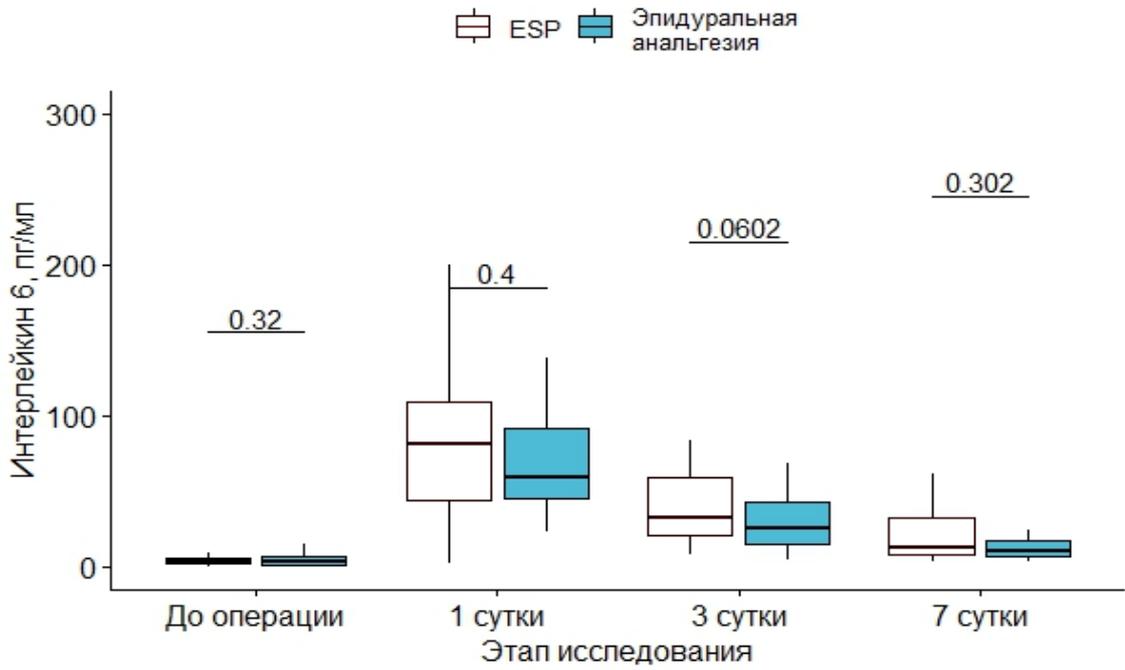


Рисунок 7 - Динамика значений концентрации Интерлейкина 6 на этапах исследования

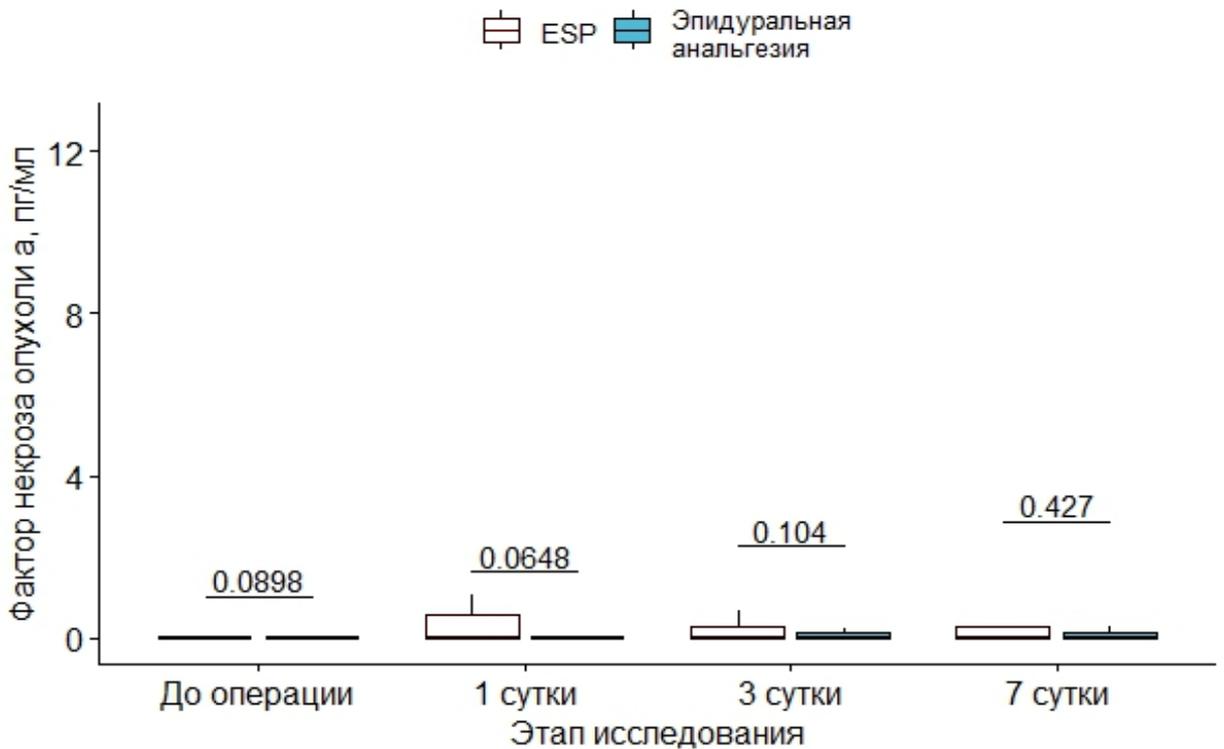


Рисунок 8 - Динамика значений концентрации ФНО на этапах исследования

Несмотря на большое количество проведенных исследований, проблема объективизации уровня боли в настоящее время остается предметом дискуссий. Торакальные вмешательства отличаются высокой травматичностью, в связи с этим они сопряжены с выраженным метаболическим ответом, а также изменениями в иммунной и эндокринной системах организма. Цитокины являются основными регуляторами воспалительного процесса и иммунного ответа, поэтому изучение влияний различных методов анестезии и послеоперационной анальгезии на послеоперационную секрецию цитокинов представляется весьма актуальным [3].

Исследования последних лет показали, что нейрокинины (субстанция Р) играют важную роль в модуляции и прогрессировании острой и хронической боли. Нейротрансмиттеры осуществляют передачу электрохимического импульса через синаптическое пространство между нейронами. Субстанция Р модулирует боль, усиливая действие глутамата, вследствие фосфолирирования NMDA-рецепторов. Кроме того, повышенные концентрации субстанция Р связаны с психическими расстройствами, такими как большое депрессивное расстройство, посттравматическое стрессовое расстройство и тревога [68].

3.3 ОЦЕНКА ДИНАМИКИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ВНЕШНЕГО ДЫХАНИЯ

В нашем исследовании для оценки функции внешнего дыхания использовались ЖЕЛ и ПСВ. Данные показатели измерялись на всех этапах исследования: накануне операции, через 24 и 72 часа, и на 7-е сутки после вмешательства. Показатели внешнего дыхания не имели межгрупповых различий на всех этапах исследования. Результаты представлены на рисунке 9.

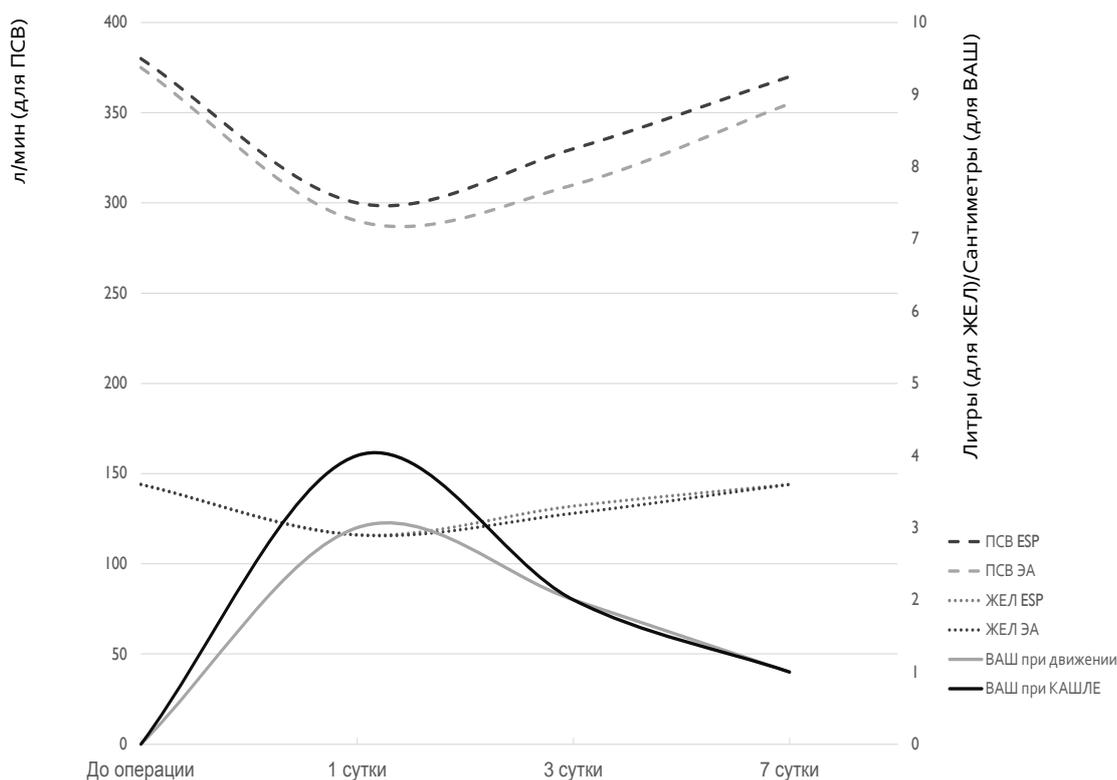


Рисунок 9 - Динамика показателей внешнего дыхания ($p < 0.001$)

Показатели жизненной емкости легких в обеих группах исследования снизились через сутки после операции без статистически значимых различий, находясь при этом в минимальных пределах средних значений для взрослого человека (группа исследования – 2,9 литра, группа сравнения – 2,9 литра). Необходимо отметить, что к седьмым суткам послеоперационного периода показатели ЖЕЛ вернулись к исходным значениям в исследуемых группах: 3,6 литра в группе с ESPB, и 3,6 литра в группе с ГЭА, данные показатели соответствуют норме средних значений для взрослого человека.

Изменение функции внешнего дыхания в послеоперационном периоде у торакальных пациентов может быть обусловлено несколькими причинами, такими как болевой синдром, резекция легочной паренхимы, сопутствующие заболевания легких, формирование зон ателектазирования. Уменьшение дыхательных объемов может привести к артериальной десатурации и гипоксемии. Эти состояния, в свою очередь, способны вызвать ишемическое повреждение как

миокарда, так и головного мозга у пациентов с сопутствующими заболеваниями и ограниченным кардиопульмональным резервом. Важно подчеркнуть, что нарушения функции внешнего дыхания, возникающие в ранний послеоперационный период, могут сохраняться у некоторых пациентов на протяжении длительного времени. Это значительно увеличивает вероятность возникновения инфекционных бронхопульмональных осложнений [20].

3.4 ОЦЕНКА ОТДАЛЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ ЧЕРЕЗ 12 МЕСЯЦЕВ ПОСЛЕ ПЕРЕНЕСЕННОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА

С целью оценки отдаленных последствий и развития хронического постторакалотомического болевого синдрома через 12 месяцев после перенесенных вмешательств, был произведен телефонный опрос пациентов. Респондентам было задано два вопроса: 1. Болит ли у Вас в области послеоперационной раны? 2. Можете ли Вы сказать, что послеоперационная боль нарушает качество Вашей жизни. Результаты телефонного опроса представлены в таблице 4.

Таблица 4 - Результат телефонного опроса пациентов через 12 месяцев после перенесенного оперативного вмешательства

Исследуемые группы	Число опрошенных пациентов	Боли нет	Нарушение качества жизни (дискомфорт)	Боль есть
ESP	n = 26	n = 16	n = 9	n = 1
ГЭА	n = 24	n = 15	n = 8	n = 1

Примечание. Число степеней свободы равно 4. Значение критерия χ^2 составляет NaN. Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p < 0.05$ составляет 9.488. Связь между факторным и результативным признаками статистически не значима, уровень значимости $p > 0.05$. Уровень значимости $p = 1.000$.

Из 66 пациентов, вошедших в исследование – на момент телефонного опроса умерло четыре пациента, в пяти случаях не было доступа к телефонной

связи, двое пациентов отказались отвечать на заданные вопросы по телефону. Среди опрошенных пациентов четверо перенесли повторные операции в течение 12 месяцев. При этом никто из них не заявил о наличии боли после первой операции. Таким образом, в группе исследования 30% опрошенных пациентов отмечают дискомфорт/боль через 12 месяцев после вмешательства, в группе сравнения - 27% пациентов.

Хронический постторакалотомический болевой синдром (ХПТТБС) трудно поддается терапии, значительно снижает качество жизни, ограничивает физическую и социальную активность пациентов [26]. В торакальной хирургии основными факторами, связанными с более высоким риском развития ХПТТБС являются умеренная и сильная послеоперационная боль, молодой возраст, женский пол, повышенный индекс массы тела, сахарный диабет, тревожное расстройство и депрессия, травматичный хирургический доступ и повторные вмешательства [110]. Мульти模альная анальгезия в послеоперационном периоде достоверно снижает риск развития ХПТТБС в сравнении с системной анальгезией [100].

3.6 ХАРАКТЕРИСТИКА ОСЛОЖНЕНИЙ И ПОБОЧНЫХ ЭФФЕКТОВ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ АНАЛЬГЕЗИИ В ИССЛЕДУЕМЫХ ГРУППАХ

В исследуемых группах не было зафиксировано случаев развития избыточной седации, послеоперационной тошноты и кожного зуда.

Трем пациентам в группе сравнения потребовалась вазопрессорная поддержка (норадреналин в дозировке 0,36–0,28 мкг/кг/мин) интраоперационно и в течение первых четырех часов раннего послеоперационного периода. Данные представлены в таблице 5.

Таблица 5 - Потребность в вазопрессорной поддержке в исследуемых группах на разных этапах исследования

Исследуемые группы	Число пациентов, включенных в исследование	Число исключенных пациентов на втором этапе исследования (потребность в вазопрессорной поддержке в течение суток)	Потребность в вазопрессорной поддержке в течение первых четырех часов раннего послеоперационного периода
ESP	n = 40	n = 0	n = 0
ГЭА	n = 42	n = 6	n = 3

Примечание. Число степеней свободы равно 2. Значение критерия χ^2 составляет 7.834. Критическое значение χ^2 при уровне значимости $p=0.05$ составляет 5.991. Связь между факторным и результативным признаками статистически значима при уровне значимости $p < 0.05$. Уровень значимости $p=0.020$.

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

Несмотря на расширение знаний в области ноцицепции и патофизиологии, возникновение болевого синдрома после торакотомии остается актуальной проблемой в послеоперационном периоде. Неадекватное обезболивание способно привести к нарушениям в нормальной биомеханике дыхания, а также вызвать гормональные и иммунные изменения. Кроме того, ограничение движения грудной клетки может негативно сказаться на дренажной функции бронхов. Это, в свою очередь, может привести к ателектазированию легочной ткани и повысить риск возникновения воспалительных осложнений в послеоперационном периоде [26].

На протяжении последних нескольких десятилетий значительное внимание уделяется вопросам уменьшения как физиологического, так и психологического стресса у пациентов, перенесших хирургические вмешательства. Активно внедряются в клиническую практику протоколы ускоренного восстановления после операций (enhanced recovery after surgery - ERAS) в разных областях хирургии. Мультиmodalный подход к терапии послеоперационного болевого синдрома является важным направлением, поскольку позволяет существенно улучшить послеоперационное обезболивание и снизить потребность в наркотических анальгетиках [65].

Методы регионарной анальгезии занимают важное место в схеме мультиmodalного обезболивания. Проведено большое количество рандомизированных исследований и мета-анализов, которые доказали эффективность применения грудной эпидуральной блокады для контроля над болью в послеоперационном периоде, профилактики развития респираторных и кардиальных осложнений, а также возникновения хронического болевого синдрома после торакальных вмешательств [73, 77, 103].

Выполнение нейроаксиальных блокад не всегда возможно, ввиду

анатомических особенностей пациентов, поэтому остается актуальной проблема поиска альтернативных методик. В последние десятилетия большим клиническим интересом пользуются нейрофасциальные блокады. Данные методики привлекательны относительной простотой и безопасностью, а возможность визуализации заинтересованной области с помощью ультразвуковой навигации позволяет снизить риски возможных осложнений и повышает эффективность метода анальгезии [105]. Несмотря на это, вопрос доказанной эффективности применения ESPB в торакальной хирургии остается открытым. Результаты, полученные в метаанализе Коо с соавт. показывают, что грудная паравerteбральная блокада превосходит БНМПМВП. При этом блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, превосходит межреберную блокаду и блокаду нервов межфасциального пространства передней зубчатой мышцы по анальгетическому потенциалу в послеоперационном периоде [57].

Блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, как вариант регионарной анальгезии, направлена на подавление соматического и висцерального компонента болевой импульсации, исходящей из послеоперационной раны. В использованной нами схеме мультимодальной анальгезии наряду с БНМПМВП включены НПВС в качестве ингибиторов периферических механизмов всех аспектов болевого синдрома. Также в схему включен парацетамол, который выполняет роль модулятора спинальных путей, задействованных в процессе ноцицепции. Технически выполнение ESPB под контролем ультразвука обычно не вызывает затруднений, но, несмотря на относительную простоту методики, существует прямая связь между точностью выполнения блокады и качеством обезболивания. Важно убедиться в технической правильности ее выполнения, об этом можно судить по выраженности гидродиссекции тканей ниже межфасциальной плоскости мышц, выпрямляющих позвоночник, при введении местного анестетика. Блокада считается состоятельной при распространении сенсорного дефицита с уровня Th5 до Th 8–9.

Представленное исследование продемонстрировало, что БНМПМВП

позволяет обеспечить эффективную анальгезию в раннем послеоперационном периоде у торакальных пациентов, сопоставимую по уровню обезболивания с грудной эпидуральной блокадой. Для оценки выраженности болевого синдрома мы использовали уровень боли по ВАШ до операции, через 24 и 72 часа, и на 7-е сутки. Уровень анальгезии был удовлетворительным в исследуемых группах на всех этапах исследования. В группе исследования уровень боли по ВАШ при движении и кашле на первые сутки послеоперационного периода составил 30 мм, в контрольной группе – при кашле - 40 мм, при движении - 30 мм. Это является статистически значимым межгрупповым различием U-тест, $U=265$, $p=0,0004$.

На третьи и седьмые сутки послеоперационного периода при анализе показателей уровня боли в покое, при движении и кашле – межгрупповых различий получено не было.

Оценка уровня болевого синдрома по ВАШ является достаточно субъективным показателем и зависит от когнитивного статуса пациента, нами были предприняты попытки подтверждения достоверности полученных данных за счет анализа концентраций нейропептида (субстанция Р) и лабораторных провоспалительных маркеров (СРБ, TNF- α , IL-6).

Наиболее показательным, на наш взгляд, стало исследование концентраций субстанции Р, поскольку в литературе встречается достаточно ограниченное количество работ, посвященных данному нейропептиду. Субстанция Р отвечает на большинство стимулов, угрожающих биологической целостности организма, а также инициирует экспрессию преобладающее количество провоспалительных цитокинов [50]. В свою очередь, цитокины способны индуцировать рецептор NK1 и субстанции Р. Субстанция Р модулирует передачу информации в центральную нервную систему, обладает антиноцицептивной активностью, которая реализуется за счет инициирования механизма усиления действия опиоидов после болевых стимулов. Этим обусловлено прямое функциональное взаимодействие в двойной модуляции ноцицептивных реакций спинальных тахикининовых и опиоидных систем организма. Таким образом, все

вышеперечисленные свойства делают субстанцию Р важнейшим элементом восприятия боли [64].

У всех пациентов, включенных в исследование, уровень субстанции Р не превышал референсных значений как на дооперационном этапе, так и на всех контрольных точках. Представленные данные свидетельствуют о равной анальгетической эффективности обеих методик послеоперационного обезболивания.

Gaddam с соавт. в своем исследовании [43] показали, что уровень субстанции Р в плазме коррелирует с концентрациями провоспалительных медиаторов таких как: IL-6, СРБ и прокальцитонин. Цитокины являются важными молекулами в механизме модуляции болевых путей, за счет регуляции иммунных и воспалительных процессов в организме. Интерлейкин-6, например, является одновременно как про-, так и противовоспалительным цитокином. Медиаторы воспаления могут способствовать поддержанию гипералгезии, за счет активации нервных окончаний, этим феноменом обусловлена их взаимосвязь с послеоперационной болью [119]. При повреждении тканей IL-6 может рассматриваться как наиболее репрезентативный цитокин. Помимо прочего, IL-6 стимулирует в печени синтез белков острой фазы воспаления, в том числе СРБ, а также служит индикатором воспалительной реакции после хирургической травмы. Полученные нами результаты показали, что концентрация IL-6 после кратковременного повышения в обеих группах через 24 часа после операции, уже к третьим суткам вернулась к исходным дооперационным значениям; при этом на всех этапах нашего исследования статистически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было. При исследовании уровня TNF- α были получены схожие результаты.

С-реактивный белок считается наиболее изученным медиатором воспаления, участвующих в клиренсе поврежденных клеток. Его уровень повышается вследствие нарушения целостности тканей и характеризуется относительно коротким периодом полураспада, который составляет около 19 часов. Таким образом, можно считать, что концентрация СРБ достоверно

отражает выраженность послеоперационной воспалительной реакции. Повышенный уровень С-реактивного белка на 3–4 сутки, после хирургического вмешательства, может ассоциироваться с послеоперационными осложнениями [120]. Согласно представленным данным, между группами на всех этапах исследования не было зафиксировано статистически значимых различий в концентрациях СРБ. Мы наблюдали ожидаемое повышение уровня СРБ на третьи сутки после оперативного вмешательства, но уже к седьмым суткам концентрация С-реактивного белка вернулась к референсным значениям.

При статистическом анализе полученных данных не было зафиксировано межгрупповых различий, что свидетельствует о сопоставимом стресс-ответе в исследуемых группах. Важно отметить, проведенное исследование показало, что выраженность болевого синдрома соответствует изменению уровней провоспалительных маркеров на всех этапах исследования.

Послеоперационным изменениям функций внешнего дыхания в торакальной хирургии уделяется большое внимание [20].

Ограничение мышечной активности болью при кашле повышает риски развития респираторных и кардиальных осложнений в послеоперационном периоде. С целью оценки показателей внешнего дыхания нами были проанализированы данные измерений ЖЕЛ и ПСВ в исследуемых группах. При анализе результатов не было получено межгрупповых различий, что свидетельствует о высокой эффективности БНМПМВП в качестве компонента послеоперационной анальгезии. Результаты представленной работы совпадают с данными других исследований, которые показывают, что блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, эффективна как при соматической, так и при висцеральной боли. Данная методика оказывает положительное влияние на дыхательные функции пациентов в раннем послеоперационном периоде. Syal с соавт. [45] в своем исследовании продемонстрировали, что БНМПМВП улучшает функции внешнего дыхания и обеспечивает качественную анальгезию, у пациентов с дыхательной дисфункцией.

Несомненно, важным результатом нашего исследования стало межгрупповое различие в потребности в опиоидных анальгетиках. В группе исследования потребление трамадола составило 300мг/сут, в группе сравнения – 400 мг/сут соответственно U-test, $U= 329,0$, $p= 0,006$. Опиоидсберегающее обезболивание создает необходимые условия для применения стратегии ускоренного восстановления после операции.

Блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, может рассматриваться в качестве регионарной методики для послеоперационного обезболивания у пациентов с низким кардиореспираторным резервом, поскольку не оказывает выраженного влияния на системную гемодинамику, в отличие от ГЭА.

Поскольку эпидуральная блокада рассматривается в контексте профилактики развития хронического постторакалотомического болевого синдрома [26], нами были проанализированные отдаленные последствия через 12 месяцев после перенесённых вмешательств.

Полученные данные говорят о том, что 30% опрошенных пациентов в группе исследования отмечают дискомфорт при движении и кашле в области торакалотомной раны, в группе сравнения - 27% пациентов соответственно. При анализе отдаленных последствий были получены сопоставимые данные, таким образом, не зависимо от методики регионарной анальгезии, применяемой в схеме мультимодального обезболивания, частота возникновения хронического постторакалотомического болевого синдрома составляет около 30%. Полученные результаты соответствуют литературным данным.

Подводя итоги обсуждения полученных результатов, стоит подчеркнуть, что они указывают на высокую степень эффективности и безопасности использования БНМПМВП для послеоперационного обезболивания при обширных торакальных вмешательствах. При сравнении данной методики послеоперационной анальгезии с «золотым стандартом» - грудной эпидуральной блокадой, не было получено достоверных различий в выраженности болевого синдрома, динамике лабораторных маркеров и показателей внешнего дыхания на

всех этапах исследования.

К качественным ограничениям проведённого исследования можно отнести недостаточность знаний о нейрогенном воспалении и его влиянии на формирование и поддержание боли. Количественные ограничения определены небольшим объёмом выборки. Затруднения в объективизации боли на современном этапе, можно отнести к предметно-смысловым ограничениям исследования.

Для более детального анализа эффективности блокады нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, с целью включения данной методики в рекомендации по ее рутинному применению для послеоперационного обезболивания в торакальной хирургии необходимы дальнейшие исследования в этой области.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По данным Всемирной организации здравоохранения, в последние годы наблюдается стабильный рост числа торакальных вмешательств, что обусловлено не только увеличением заболеваемости, но и совершенствованием хирургических техник, а также внедрением менее инвазивных методов.

Современные мировые тенденции в торакальной хирургии отражают динамичное развитие медицинской науки и технологий. В последние годы наблюдается устойчивый переход к минимально инвазивным методам, таким как видеоассистированная и робот-ассистированная хирургия, что позволяет существенно снизить травматичность операций, сократить время восстановления и улучшить качество жизни пациентов. Технологические инновации открывают новые горизонты в области торакальной хирургии, позволяя выполнять сложные вмешательства с высокой точностью. Но, несмотря на совершенствование хирургических техник, полностью отказаться от торакотомии в настоящее время не представляется возможным. Открытая торакальная хирургия представляет собой сложную и высокотехнологичную область медицины, необходимую для лечения различных заболеваний органов грудной клетки.

К основным показаниям для открытых торакальных вмешательств относятся злокачественные новообразования легких и органов средостения, хронические заболевания легких и диафрагмы, а также различные формы пневмонии и плевритов, требующие вмешательства. Эти заболевания чаще встречаются в странах с высоким уровнем загрязнения окружающей среды, где курение также является значительным фактором риска.

Потребность в выполнении торакотомии для проведения оперативных вмешательств обусловлена тем, что некоторые клинические ситуации требуют прямого доступа к плевральной полости, который невозможно обеспечить с помощью минимально инвазивных методов. Торакотомия позволяет хирургу визуализировать и манипулировать жизненно важными органами.

Современные технологии, такие как видеоассистированная торакокопия, действительно расширяют арсенал хирурга, позволяя выполнять ряд процедур с меньшей травматичностью. Однако в случаях сложной патологии, когда требуется обширная резекция или вмешательство на крупных сосудах, торакотомия остается предпочтительным выбором.

Обширные торакальные вмешательства отличаются высокой травматичностью, что повышает риск развития респираторных и кардиальных осложнений в раннем послеоперационном периоде. Одним из важнейших предикторов осложнений является выраженный болевой синдром.

В последние годы наблюдается активное развитие программ, направленных на раннюю реабилитацию после операций. Эти инициативы ориентированы на снижение вероятности осложнений, улучшение комфорта пациентов и сокращение времени пребывания в стационаре. Ключевым элементом таких программ является качественная анальгезия после операций.

Во всем мире послеоперационное обезболивание, особенно после торакальных вмешательств, обычно осуществляется с помощью грудной эпидуральной анальгезии. Тем не менее, исследуются и другие регионарные методики обезболивания, что необходимо для успешной реализации концепции ускоренной реабилитации после операций. В этом контексте основное внимание уделяется переходу от нейроаксиальных методик к периферическим блокадам.

Одной из перспективных методик, на наш взгляд, применяемых для послеоперационной анальгезии в различных областях хирургии, является блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник.

Цель диссертационной работы: обосновать применение блокады нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, в качестве альтернативной методики анальгезии для послеоперационного обезболивания при обширных торакальных вмешательствах.

В основу данного исследования положены результаты анализа уровня обезболивания в раннем послеоперационном периоде у 66 пациентов (ASA II–III), перенесших плановые торакальные вмешательства. Пациенты были разделены на

две группы: основную (группа исследования) - послеоперационная анальгезия проводилась методом продленной ультразвук-контролируемой блокады нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник в сочетании с НПВС и парацетамолом, и контрольную (группа сравнения) - послеоперационная анальгезия проводилась с применением продленной эпидуральной анальгезии в сочетании с НПВС и парацетамолом.

Рандомизация пациентов на две группы проводилась методом конвертов накануне операции.

В группе исследования обезболивание проводилось по принципу мультимодальной анальгезии с использованием ESPB (30 мл 0,33% ропивакаина, затем в катетер вводился 0,2% ропивакаин со скоростью 6-7 мл/ч в течение трех суток), в сочетании с НПВС (кетопрофен 100 мг дважды в сутки), парацетамолом (4 г в сутки) и наркотическим анальгетиком (трамадол 100мг – разовая доза) по требованию.

В группе сравнения обезболивание проводилось по стандартной схеме - ГЭА (0,5% ропивакин по 7-8 мл болюсно, затем 0,2% ропивакаин со скоростью 5-6 мл/ч), в сочетании с НПВС (кетопрофен 100 мг дважды в сутки), парацетамолом (4 г в сутки) и наркотическим анальгетиком (трамадол 100мг – разовая доза) по требованию.

Для оценки уровня послеоперационной анальгезии использовалась визуально-аналоговая шкала (ВАШ). Уровень боли оценивался до операции, через 24 и 72 часа, и на 7-е сутки послеоперационного периода. Был проведен анализ концентраций провоспалительных маркеров и нейропептида субстанции Р. Полученные данные рассматривались в качестве косвенных показателей уровня послеоперационной анальгезии на всех этапах исследования.

Для объективной оценки нарушений функций внешнего дыхания исследовались показатели – жизненная емкость легких (ЖЕЛ) и пиковая скорость выхода (ПСВ). Помимо этого, учитывалась потребность в опиоидных анальгетиках и частота возникновения побочных эффектов (кожный зуд, седация и тошнота) в исследуемых группах.

Для оценки отдаленных результатов и частоты возникновения хронического посттравматического болевого синдрома (ХПТБС) был проведен телефонный опрос пациентов спустя 12 месяцев после перенесенного оперативного вмешательства.

Статистическая обработка полученных данных проводилась на персональном компьютере. Результаты анализа данных сохранены в виде электронных таблиц и базы данных.

При оценке интенсивности боли в покое через 24 часа после перенесенного вмешательства достоверных межгрупповых различий выявлено не было. Пациенты в обеих группах оценивали уровень боли как удовлетворительный. На первые сутки в группе исследования уровень боли по ВАШ при движении и кашле составил 30 мм, в контрольной группе – при движении 30 мм, при кашле 40 мм, что является статистически значимым межгрупповым различием U-тест, $U=265$, $p=0,0004$. Показатели интенсивности боли на этапе третьих и седьмых суток в обеих группах достоверно не отличались.

Показатели жизненной емкости легких в обеих группах исследования снизились через сутки после операции без статистически значимых различий, находясь при этом в минимальных пределах средних значений для взрослого человека (группа исследования – 2,9 литра, группа сравнения – 2,9 литра). Необходимо отметить, что к седьмым суткам послеоперационного периода показатели ЖЕЛ вернулись к исходным значениям в исследуемых группах: 3,6 литра в группе с ESPB, и 3,6 литра в группе с ГЭА, данные показатели соответствуют норме средних значений для взрослого человека.

Изменения концентраций исследуемых маркеров в группах исследования и сравнения были синхронными с уровнем выраженности болевого синдрома, что указывает на сопоставимый уровень стресс-ответа на операционную травму. В раннем послеоперационном периоде провоспалительные маркеры обладают той же динамикой изменения, что и уровень болевого синдрома. При оценке лабораторных показателей не было получено статистически значимых межгрупповых различий на всех этапах исследования.

Важным результатом нашего исследования стало межгрупповое различие в потребности в опиоидных анальгетиках. В группе исследования потребление трамадола составило 300мг/сут, в группе сравнения – 400 мг/сут соответственно U-test, $U= 329,0$, $p= 0,006$. Опиоидсберегающее обезбоживание создает необходимые условия для реализации стратегии ускоренного восстановления после операции.

С целью оценки отдаленных последствий и развития хронического постторакалотомического болевого синдрома через 12 месяцев после перенесенных вмешательств, был произведен телефонный опрос пациентов. Респондентам было задано два вопроса: 1. Болит ли у Вас в области послеоперационной раны? 2. Можете ли Вы сказать, что послеоперационная боль нарушает качество Вашей жизни.

При анализе отдаленных последствий были получены сопоставимые данные, таким образом, не зависимо от методики регионарной анальгезии, применяемой в схеме мультимодального обезбоживания, частота возникновения хронического постторакалотомического болевого синдрома составляет около 30%. Полученные результаты соответствуют литературным данным.

Представленные результаты свидетельствуют о высокой степени эффективности и безопасности использования блокады нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, для послеоперационного обезбоживания при обширных торакальных вмешательствах. При сравнении данной методики послеоперационной анальгезии с «золотым стандартом» - грудной эпидуральной блокадой, не было получено достоверных различий в выраженности болевого синдрома, динамике лабораторных маркеров и показателей внешнего дыхания на всех этапах исследования.

Завершая заключение, можно утверждать, что применение блокады нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, для послеоперационной анальгезии в торакальной хирургии обеспечивает высокий уровень обезбоживания, обладая при этом опиоидсберегающим эффектом. Необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение возможности

объективизации уровня боли в клинической практике. Реализация современных концепций по ускоренному восстановлению после операции невозможна без совершенствования анестезиологических техник. Адекватный контроль над болью в послеоперационном периоде делает возможным раннюю активизацию пациентов и профилактирует осложнения. Безусловно, эти тенденции актуальны во всех областях хирургии, травматологии и ортопедии.

ВЫВОДЫ

1. Продленная блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, является эффективным методом анальгезии при обширных торакальных вмешательствах, обладает опиоидсберегающим эффектом и может быть использована как альтернатива грудной эпидуральной блокаде.

2. Продленная блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, и продленная грудная эпидуральная блокада обладают равным влиянием на показатели внешнего дыхания после обширных торакальных вмешательств. В обеих группах на первые сутки данные показатели снижаются до минимальных средних значений, затем, к седьмым суткам послеоперационного периода, возвращаются к нормальным значениям для взрослого человека.

3. Влияние продленной блокады нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, и продленной грудной эпидуральной блокады на синтез провоспалительных цитокинов не различается. Концентрация IL-6 увеличивается на первые сутки в обеих группах, к седьмым суткам достигает референсных значений. Уровень СРБ увеличивается на третьи сутки, затем снижается к седьмым суткам послеоперационного периода в обеих группах. Концентрация TNF- α не имела внутригрупповой и межгрупповой разницы на всех этапах исследования. Уровень субстанции P за весь период наблюдения не превышал референсных значений в обеих группах, что подтверждает эффективную анальгезию.

4. Через 12 месяцев после операции частота развития хронического постторакотомического болевого синдрома не имела статистически значимой разницы и составила 30%. В группе с блокадой нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, частота составила 30%, в группе с грудной эпидуральной блокадой 27% соответственно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Продленная блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, может использоваться как альтернатива грудной эпидуральной анальгезии, для обеспечения послеоперационного обезболивания после обширных торакальных вмешательств у пациентов с низким кардиореспираторным резервом, поскольку оказывает минимальное влияние на системную гемодинамику.

2. Продленная блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, может успешно использоваться при противопоказаниях к эпидуральной блокаде (коагулопатия, прием антикоагулянтов) или при анатомических аномалиях позвоночника.

3. При выполнении блокады нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, необходимо добиваться ультразвукового визуального контроля распространения местного анестетика под мышцей, выпрямляющей позвоночник, и контролировать зону анестезии методом «rip prick» (утрата болевой чувствительности кожи в ответ на раздражение иглой) через 15 мин.

4. При использовании блокады нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник, в качестве местного анестетика рекомендуется использовать раствор 0,2–0,33% ропивакаина в объеме 30 мл. Указанные дозы препарата обеспечивают надежную анальгезию при соблюдении условий использования максимально разрешённых производителем дозировок, согласно инструкции к препарату.

5. Для обеспечения продленного послеоперационного обезболивания при открытых торакальных вмешательствах рекомендуется устанавливать катетер в межфасциальное пространство под ультразвуковой навигацией.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В настоящее время, по нашему мнению, исследования, направленные на изучение объективизации боли, являются весьма актуальными.

Продолжаются постоянные поиски эффективных и безопасных методик регионарной анальгезии. Межфасциальные блокады отвечают современным трендам в анестезиологии, поскольку позволяют осуществлять контроль над уровнем болевого синдрома в послеоперационном периоде, имея при этом достаточно низкий уровень возможных осложнений.

Для разработки клинических рекомендаций по рутинному применению межфасциальных блокад в клинической практике необходимо проведение рандомизированных исследований в разных областях хирургии.

ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ СОКРАЩЕНИЯ

- БНМПМВП - блокада нервов межфасциального пространства мышц, выпрямляющих позвоночник
- ВАШ – визуально-аналоговая шкала
- ГЭА - грудная эпидуральная блокада
- ЖЕЛ – жизненная емкость легких
- МА – местный анестетик
- ММА – мультимодальная анальгезия
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты
- ОФВ 1 – объем форсированного выдоха за 1 секунду
- ПСВ – пиковая скорость выдоха
- СМН – спинномозговые нервы
- СОМТ - катехол-О-метилтрансфераза
- СРБ – С-реактивный белок
- ТСМ – травма спинного мозга
- ФОЕ – функциональная остаточная емкость
- ХПТТБС – хронический постторакалотомический болевой синдром
- ЦС – центральная сенситизация
- ЭА – эпидуральная анальгезия
- ERAS (enhanced recovery after surgery) – ускоренное восстановление после хирургических вмешательств
- IL-6 – интерлейкин-6
- NMDA - N-метил-D-аспартатовые рецепторы
- PTSP - боль в плече после торакалотомии
- SP – субстанция Р
- TNF- α - фактор некроза опухоли-альфа

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. «Анестезия» Рональда Миллера: в 4 т. / под ред. Р. Миллера. – СПб.: Человек, 2015. – Т. 1-4.
2. Анальгезия у пациентов после аортокоронарного шунтирования / М. А. Джопау, Б. С. Эзугбая, В. А. Аветисян [и др.] // Инновационная медицина Кубани. – 2023. – № 4. – С. 134–141.
3. Влияние безопиоидной анестезии с применением лидокаина на концентрацию маркёров воспаления у торакальных пациентов в интра- и послеоперационном периоде: проспективное рандомизированное исследование / В. А. Жихарев, А. С. Бушуев, Л. А. Зимина [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2024. – Т. 18, № 2. – С. 143-153.
4. Влияние метода анестезии и анальгезии на формирование хронического болевого синдрома у пациентов, перенесших тотальное эндопротезирование коленного или тазобедренного сустава / М. Е. Политов, Н. В. Панов, А. М. Овечкин [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2020. – № 1. – С. 25–32.
5. Влияние эпидуральной блокады на некоторые показатели иммунитета в периоперационном периоде: рандомизированное контролируемое исследование / В. А. Аветисян, Б. С. Эзугбая, В. А. Корячкин [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 13–24.
6. Внутривенная инфузия лидокаина как компонент безопиоидной анестезии в торакальной хирургии: проспективное рандомизированное одноцентровое наблюдательное исследование / Л. А. Зимина, В. А. Жихарев, А. С. Бушуев [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 255-266.

7. Давыдов О. С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы 2 в предотвращении хронизации болевого синдрома / О. С. Давыдов // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 10–16.
8. Машфорд М. Л. Боль и аналгезия: справ. практикующего врача / М. Л. Машфорд; пер. с англ. А. Н. Редькина; науч. ред.: А. А. Бунатян [и др.]. – М.: Литтера, 2004. – 488 с.
9. Овечкин А. М. Безопиоидная анестезия и анальгезия – дань моде или веление времени? / А. М. Овечкин, С. В. Сокологорский, М. Е. Политов // Новости хирургии. – 2019. – № 6. – С. 700-715.
10. Овечкин А. М. Ибупрофен для внутривенного введения: новые возможности применения НПВС в схемах послеоперационного обезболивания / А. М. Овечкин, М. Е. Политов, С. В. Сокологорский // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 91-101.
11. Овечкин А. М. Неврологические осложнения регионарной анестезии / А. М. Овечкин, М. Е. Политов, Д. В. Морозов // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2018. – № 1. – С. 6-14.
12. Овечкин А. М. Проблемы безопасности регионарной анестезии на современном этапе / А. М. Овечкин, М. Е. Политов // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 1. С. 9-16.
13. Парааксиальная футлярная блокада спинномозговых нервов / Д. А. Свирский, Э. Э. Антипин, К. В. Паромов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 4. С. 132-139.
14. Паромов К. В. Регионарные методики в практике кардиоанестезиолога: есть ли выбор? / К. В. Паромов, Д. А. Свирский, М. Ю. Киров // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 6. – С. 75-81.

15. Послеоперационное обезбоживание. Клинические рекомендации / А. М. Овечкин, А. Ж. Баялиева, А. А. Ежевская // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2019. – № 4. – С. 9–33.
16. Пригородов М. В. История развития эпидуральной анестезии (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. – 2019. – № 3. – С. 657-661.
17. Рациональное применение нестероидных противовоспалительных препаратов в клинической практике (клинические рекомендации). Часть 1 // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 4. – С. 70-82.
18. Регионарная анестезия при аортокоронарном шунтировании: нарративный обзор / В. А. Корячкин, М. А. Джопуа, Б. С. Эзугбая [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. - 2023. - Т. 17, № 3. - С. 161-175
19. Регионарные методики в практике анестезиолога при кардиохирургических вмешательствах: стоит ли отказываться? / К. В. Паромов, Д. А. Свирский, Е. Ф. Дроботова, М. Ю. Киров // Анестезиология и реаниматология. – 2022. – № 2. – С. 66-72.
20. Рестриктивные нарушения дыхания на фоне постторакалотомического болевого синдрома как фактор риска развития внутрибольничной пневмонии / В. Э. Хороненко, Д. С. Баскаков, А. С. Маланова [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2019. – № 1. – С. 78–84.
21. Роль врача-анестезиолога-реаниматолога в условиях пандемии неконтролируемого употребления психотропных препаратов / Д. А. Свирский, Э. Э. Антипин, К. В. Паромов, Э. В. Недашковский // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 107–117.
22. Сафин Р. Р. Забытые пионеры метода блокады мышц-выпрямителей спины: краткий исторический экскурс / Р. Р. Сафин, В. А. Корячкин, Д. В.

Заболотский // Регионарная анестезия и лечение острой боли. - 2023. - Т. 17, № 2. - С. 89-99.

23. Сравнительная характеристика методов регионарной анестезии в торакальной хирургии: проспективное открытое рандомизированное контролируемое исследование / В. А. Жихарев, А. С. Бушуев, В. А. Корячкин [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 267-278.

24. Табеева Г. Р. Дискогенная боль в спине: возможности патогенетической терапии / Г. Р. Табеева // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2015. – Т. 115, № 12. – С. 162.

25. Участие интерлейкина-6 в формировании патогенетических механизмов иммуновоспалительных заболеваний / В. И. Мазуров, И. Б. Беляева, Р. Р. Самигуллина [и др.] // Эффективная фармакотерапия. – 2022. – Т. 18, № 8. – С. 22–30.

26. Хронический постторакалотомический болевой синдром в кардиоторакальной хирургии после операций минимально инвазивного коронарного шунтирования: проспективное когортное исследование / А. В. Стукалов, Р. Е. Лахин, А. Н. Грицай [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2022. – Т. 16, № 4. – С. 279–288.

27. Цветков Д. С. Паравертебральная блокада в торакальной анестезиологии / Д. С. Цветков, Е. Д. Чернышева, А. Р. Шин // Российский журнал боли. – 2013. – № 3 (40). – С. 3-8.

28. Эффективность использования erector spinae plane блокады при кардиохирургических операциях: систематический обзор и метаанализ / Р. Е. Лахин, П. А. Шаповалов, А. В. Щеголев [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2022. №6. С. 29 43.

29. A Closer Look at the Cellular and Molecular Components of the Deep/Muscular Fasciae / C. Fede, C. Pirri, C. Fan [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2021. – Vol. 22, № 3. – P. 1411.
30. A Review of the Paravertebral Block: Benefits and Complications / K. Slinchenkova, K. Lee, S. Choudhury [et al.] // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2023. – Vol. 27, № 8. – P. 203–208.
31. Activation of α_2 adrenoceptors inhibited NMDA receptor-mediated nociceptive transmission in spinal dorsal horn of mice with inflammatory pain / Q. Q. Fan, L. Li, W. T. Wang [et al.] // *Neuropharmacology.* – 2014. – Vol. 77. – P. 185–192.
32. Adding ketamine to morphine for patient-controlled analgesia after thoracic surgery: influence on morphine consumption, respiratory function, and nocturnal desaturation / P. Michelet, C. Guervilly, A. Hélaïne [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2007. – Vol. 99, № 3. – P. 396–403.
33. Analgesic Techniques for Rib Fractures-A Comprehensive Review Article / S. S. Koushik, A. Bui, K. Slinchenkova [et al.] // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2023. – Vol. 27, № 11. – P. 747–755.
34. Anti-nociceptive effects of Tanshinone IIA (TIIA) in a rat model of complete Freund's adjuvant (CFA)-induced inflammatory pain / S. Sun, Y. Yin, X. Yin [et al.] // *Brain Res Bull.* – 2012. – Vol. 88, № 6. – P. 581–588.
35. Baron R. Mechanisms of disease: neuropathic pain--a clinical perspective / R. Baron // *Nat. Clin. Pract. Neurol.* – 2006. – Vol. 2, № 2. – P. 95–106.
36. Bindu S. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage: A current perspective / S. Bindu, S. Mazumder, U. Bandyopadhyay // *Biochem. Pharmacol.* – 2020. – Vol. 180. – P. 114147.
37. Bridges D. Mechanisms of neuropathic pain / D. Bridges, S. W. Thompson, A. S. Rice // *Br. J. Anaesth.* – 2001. – Vol. 87, № 1. – P. 12–26.

38. Brodsky J. B. The evolution of thoracic anesthesia / J. B. Brodsky // *Thorac. Surg. Clin.* – 2005. – Vol. 15, № 1. – P. 1–10.
39. Chaitow L. Telocytes: Connective tissue repair and communication cells / L. Chaitow // *J. Bodyw. Mov. Ther.* – 2017. – Vol. 21, № 2. – P. 231–233.
40. Chen Y.-Y. K. The role of regional anaesthesia and multimodal analgesia in the prevention of chronic postoperative pain: a narrative review / Y.-Y. K. Chen, K. A. Boden, K. L. Schreiber // *Anaesthesia.* – 2021. – Vol. 76, Suppl 1. – P. 8–17.
41. Chin K. J. Thoracic wall blocks: From paravertebral to retrolaminar to serratus to erector spinae and back again - A review of evidence / K. J. Chin // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2019. – Vol. 33, № 1. – P. 67–77.
42. Chin K. J. Ultrasound-guided fascial plane blocks of the chest wall: a state-of-the-art review / K. J. Chin, B. Versyck, A. Pawa // *Anaesthesia.* – 2021. – Vol. 76, Suppl 1. – P. 110–126.
43. Circulating levels of hydrogen sulfide and substance P in patients with sepsis / R. R. Gaddam, S. Chambers, D. Murdoch [et al.] // *J. Infect.* – 2017. – Vol. 75, № 4. – P. 293–300.
44. Comparison of Clinical Efficacy and Anatomical Investigation between Retrolaminar Block and Erector Spinae Plane Block / E. Onishi, N. Toda, Y. Kameyama, M. Yamauchi // *Biomed Res Int.* – 2019. – Vol. – 2019. – P. 2578396.
45. Continuous erector spinae plane block for analgesia and better pulmonary functions in patients with multiple rib fractures: a prospective descriptive study / R. Syal [et al.] // *Braz J Anesthesiol.* 2024. T. 74. № 1. – P. 744289.
46. C-reactive protein as marker of post-operative analgesic quality after primary total knee arthroplasty / D. A. Tarasov, A. V. Lychagin, A. G. Yavorovkiy [et al.] // *Int. Orthop.* – 2020. – Vol. 44, № 9. – P. 1727–1735.
47. Current trends in thoracic surgery / T. F. Chen-Yoshikawa, T. Fukui, S. Nakamura [et al.] // *Nagoya J. Med. Sci.* – 2020. – Vol. 82, № 2. – P. 161–174.

48. D'Ercole F. Paravertebral Block for Thoracic Surgery / F. D'Ercole, H. Arora, P. A. Kumar // *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2018. – Vol. 32, № 2. – P. 915–927.
49. Dahl V. Non-opioid postoperative analgesia / V. Dahl, J. C. Raeder // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2000. – Vol. 44, № 10. – P. 1191–1203.
50. Decline of substance P levels after stress management with cognitive behaviour therapy in women with the fibromyalgia syndrome / B. Karlsson, G. Burell, P. Kristiansson [et al.] // *Scand. J. Pain.* – 2019. – Vol. 19, № 3. – P. 473–482.
51. Defining the fascial system / S. Adstrum, G. Hedley, R. Schleip [et al.] // *J. Bodyw Mov. Ther.* – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 173–177.
52. Does local infiltration analgesia reduce peri-operative inflammation following total hip arthroplasty? A randomized, double-blind study / J. Kuchálik, A. Magnuson, E. Tina, A. Gupta // *BMC Anesthesiol.* – 2017. – Vol. 17, № 1. – P. 63.
53. Does paravertebral block require access to the paravertebral space? / I. Costache, J. Sinclair, F. A. Farrash [et al.] // *Anaesthesia.* – 2016. – Vol. 71, № 7. – P. 858–859.
54. Du X. C-reactive protein as marker of post-operative analgesic quality after primary total knee arthroplasty: several questions / X. Du, W. Wang // *Int. Orthop.* – 2020. – Vol. 44, № 7. – P. 1443–1444.
55. Effects of ultrasound-guided regional anesthesia in cardiac surgery: a systematic review and network meta-analysis / B. Dost, A. De Cassai, E. Balzani [et al.] // *BMC Anesthesiol.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 409.
56. Efficacy and safety of the serratus anterior block compared to thoracic epidural analgesia in surgery: Systematic review and meta-analysis / Lusianawati, C. J. Suhardi, C. Sumartono, C. D. K. Wungu // *Tzu. Chi. Med. J.* – 2023. – Vol. 35, № 4. – P. 329–337.

57. Efficacy of Erector Spinae Plane Block for Analgesia in Thoracic Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis / C. H. Koo, H. T. Lee, H. S. Na [et al.] // *J Cardiothorac Vasc Anesth.* – 2022. – Vol. 36, № 5. – P. 1387–1395.
58. Electroacupuncture reduces the expression of proinflammatory cytokines in inflamed skin tissues through activation of cannabinoid CB2 receptors / T. F. Su, Y. Q. Zhao, L. H. Zhang [et al.] // *Eur. J. Pain.* – 2012. – Vol. 16, № 5. – P. 624–635.
59. Erector spinae plane block: the ultimate 'plan A' block? / A. Pawa, C. King, C. Thang [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2023. – Vol. 130, № 5. – P. 497–502.
60. Erector spinae plane block: A narrative review with systematic analysis of the evidence pertaining to clinical indications and alternative truncal blocks. / M. Saadawi, S. Layera, J. Aliste [et al.] // *Clin. Anaesthesiol.* – 2021. – № 68 – P. 110063.
61. Expanding Role of the Erector Spinae Plane Block for Postoperative and Chronic Pain Management / I. Urits, K. Charipova, K. Gress [et al.] // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2019. – Vol. 23, № 10. – P. 71.
62. Fascia thickness, aging and flexibility: is there an association? / J. Wilke, V. Macchi, R. De Caro, C. Stecco // *J Anat.* – 2019. – Vol. 234, № 1. – P. 43–49.
63. Freo U. Paracetamol for multimodal analgesia / U. Freo // *Pain Manag.* – 2022. – Vol. 12, № 6. – P. 737–750.
64. Graefe S. B. Biochemistry, Substance P. / S. B. Graefe, N. Rahimi, S. S. Mohiuddin // *StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing.* July 30, 2023. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554583/>
65. Guidelines for enhanced recovery after lung surgery: recommendations of the Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) / T. J. P. Batchelor, N. J. Rasburn, E. Abdelnour-Berchtold [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2019. – Vol. 55, № 1. – P. 91–115.

66. Harrison S. Substance P / S. Harrison, P. Geppetti // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2001. – Vol. 33, № 6. – P. 555–576.
67. Hodes G. E. Integrating Interleukin-6 into depression diagnosis and treatment / G. E. Hodes, C. Ménard, S. J. Russo // *Neurobiol Stress.* – 2016. – Vol. 4. – P. 15–22.
68. Humes C. Substance P's Impact on Chronic Pain and Psychiatric Conditions-A Narrative Review / C. Humes, A. Sic, N. N. Knezevic // *Int. J. Mol. Sci.* – 2024. – Vol. 25, № 11. – P. 5905.
69. Immunoanalytical characteristics of C-reactive protein and high sensitivity C-reactive protein / M. Moutachakkir, A. Lamrani Hanchi, A. Baraou[et al.] // *Ann. Biol. Clin. (Paris).* – 2017. – Vol. 75, № 2. – P. 225–229.
70. JNK-induced MCP-1 production in spinal cord astrocytes contributes to central sensitization and neuropathic pain / Y. J. Gao, L. Zhang, O. A. Samad [et al.] // *J. Neurosci.* – 2009. – Vol. 29, № 13. – P. 4096–4108.
71. Johnstone D. Optimizing peripheral regional anaesthesia: strategies for single shot and continuous blocks / D. Johnstone, A. Taylor, J. Ferry // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2024. – Vol. 37, № 5. – P. 541–546.
72. Kalagac Fabris L. New concept of fusion technics in regional anesthesia / L. Kalagac Fabris, M. Biberić, S. Zrna // *Acta Clin. Croat.* – 2022. – Vol. 61, Suppl 2. – P. 135–144.
73. Kammerer T. Anesthesia in thoracic surgery / T. Kammerer, E. Speck, V. von Dossow // *Anaesthesist.* – 2016. – Vol. 65, № 5. – P. 397–412.
74. Kolomachenko V. I. C-reactive protein level in plasma and drainage blood depends on the method of anaesthesia and post-operative analgesia after hip surgery / V. I. Kolomachenko // *Anaesthesiol. Intensive Ther.* – 2018. – Vol. 50, № 2. – P. 117–121.

75. Latremoliere A. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity / A. Latremoliere, C. J. Woolf // *J. Pain.* – 2009. – Vol. 10, № 9. – P. 895–926.
76. Low-dose intravenous ketamine potentiates epidural analgesia after thoracotomy / M. Suzuki, S. Haraguti, K. Sugimoto [et al.] // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 105, № 1. – P. 111–119.
77. Marshall K. Pain Management in Thoracic Surgery / K. Marshall, K. McLaughlin // *Thorac Surg Clin.* – 2020. – Vol. 30, № 3. – P. 339–346.
78. Mathiesen O. Gabapentin and postoperative pain: a qualitative and quantitative systematic review, with focus on procedure / O. Mathiesen, S. Møiniche, J. B. Dahl // *BMC Anesthesiol.* – 2007. – Vol. 7. – P. 6.
79. Mehta S. Regional analgesia for acute pain relief after open thoracotomy and video-assisted thoracoscopic surgery / S. Mehta, T. T. H. Jen, D. L. Hamilton // *BJA Educ.* – 2023. – Vol. 23, № 8. – P. 295–303.
80. mHealth Intervention for Improving Pain, Quality of Life, and Functional Disability in Patients With Chronic Pain: Systematic Review / M. Moreno-Ligero, J. A. Moral-Munoz, A. Salazar, I. Failde // *JMIR Mhealth Uhealth.* – 2023. – Vol. 11. – P. e40844.
81. Microglia polarization in nociplastic pain: mechanisms and perspectives / A. A. Atta, W. W. Ibrahim, A. F. Mohamed, N. F. Abdelkader // *Inflammopharmacology.* – 2023. – Vol. 31, № 3. – P. 1053–1067.
82. Mijatovic D. Post-thoracotomy analgesia / D. Mijatovic, T. Bhalla, I. Farid // *Saudi J. Anaesth.* – 2021. – Vol. 15, № 3. – P. 341–347.
83. Mikheev A. V. The evolution of operative access in lung surgery / A. V. Mikheev, S. N. Trushin, A. Y. Ogoreltsev // *Kardiochir. Torakochirurgia Pol.* – 2021. – Vol. 18, № 4. – P. 247–251.

84. Miyazaki T. Post-thoracotomy pain syndrome in the era of minimally invasive thoracic surgery / T. Miyazaki, R. Doi, K. Matsumoto // *J. Thorac. Dis.* – 2024. – Vol. 16, № 5. – P. 3422–3430.
85. Multifactorial risk index for predicting postoperative respiratory failure in men after major noncardiac surgery. The National Veterans Administration Surgical Quality Improvement Program / A. M. Arozullah, J. Daley, W. G. Henderson, S. F. Khuri // *Ann Surg.* – 2000. – Vol. 232, № 2. – P. 242–253.
86. Multi-Site Observational Study to Assess Biomarkers for Susceptibility or Resilience to Chronic Pain: The Acute to Chronic Pain Signatures (A2CPS) Study Protocol / G. Berardi, L. Frey-Law, K. A. Sluka [et al.] // *Front Med (Lausanne).* – 2022. – Vol. 9. – P. 849214.
87. Neuronal C-Reactive Protein/FcγRI Positive Feedback Proinflammatory Signaling Contributes to Nerve Injury Induced Neuropathic Pain / F. Liu, L. Zhang, S. Su [et al.] // *Adv Sci (Weinh).* – 2023. – Vol. 10, № 10. – P. e2205397.
88. Neuropathic pain in the general population: a systematic review of epidemiological studies / O. van Hecke, S. K. Austin, R. A. Khan [et al.] // *Pain.* – 2014. – Vol. 155, № 4. – P. 654–662.
89. Neuropeptide substance P and the immune response / A. Mashaghi, A. Marmalidou, M. Tehrani [et al.] // *Cell Mol. Life Sci.* – 2016. – Vol. 73, № 22. – P. 4249–4264.
90. O’Neill A. Multimodal Analgesia / A. O’Neill, P. Lirk // *Anesthesiol. Clin.* – 2022. – Vol. 40, № 3. – P. 455–468.
91. Oxysophocarpine Ameliorates Carrageenan-induced Inflammatory Pain via Inhibiting Expressions of Prostaglandin E2 and Cytokines in Mice / Y. Yang, Y. X. Li, H. L. Wang [et al.] // *Planta Med.* – 2015. – Vol. 81, № 10. – P. 791–797.
92. Paravertebral Block versus Thoracic Epidural Analgesia for Postthoracotomy Pain Relief: A Meta-Analysis of Randomized Trials / M. Xu, J.

Hu, J. Yan [et al.] // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2022. – Vol. 70, № 5. – P. 413–421.

93. Paravertebral block versus thoracic epidural for patients undergoing thoracotomy / J. H. Yeung, S. Gates, B. V. Naidu [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 2, № 2. – P. CD009121.

94. PECS, serratus plane, erector spinae, and paravertebral blocks: A comprehensive review / E. M. Helander, M. P. Webb, J. Kendrick [et al.] // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2019. – Vol. 33, № 4. – P. 573–581.

95. Pectoral and femoral fasciae: common aspects and regional specializations / A. Stecco, V. Macchi, S. Masier, [et al.] // *Surg. Radiol. Anat.* – 2009. – Vol. 31, № 1. – P. 35–42.

96. Perioperative C-reactive protein is associated with pain outcomes after major laparoscopic abdominal surgery: a retrospective analysis / H. R. Choi, I. A. Song, T. K. Oh, Y. T. Jeon // *J. Pain Res.* – 2019. – Vol. 12. – P. 1041–1051.

97. Pirri C. Fascial plane blocks: from microanatomy to clinical applications / C. Pirri, D. E. Torre, C. Stecco // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2024. – Vol. 37, № 5. – P. 526–532.

98. Plebani M. Why C-reactive protein is one of the most requested tests in clinical laboratories? / M. Plebani // *Clin. Chem. Lab. Med.* – 2023. – Vol. 61, № 9. – P. 1540–1545.

99. Post-Operative Thoracic Epidural Analgesia and Incidence of Major Complications according to Specific Safety Standardized Documentation: A Large Retrospective Dual Center Experience / D. G. Sarridou, S. A. Mouratoglou, J. B. Mitchell [et al.] // *J. Pers. Med.* – 2023. – Vol. 13, № 12. – P. 1672.

100. Post-thoracotomy Pain Syndrome / J. Maloney, C. Wie, S. Pew [et al.] // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2022. – Vol. 26, № 9. – P. 677–681.

101. Post-thoracotomy pain syndrome: seldom severe, often neuropathic, treated unspecific, and insufficient / S. Arends, A. B. Böhmer, M. Poels [et al.] // *Pain Rep.* – 2020. – Vol. 5, № 2. – P. e810.
102. Predicting chronic postsurgical pain: current evidence and a novel program to develop predictive biomarker signatures / K. A. Sluka, T. D. Wager, S. P. Sutherland [et al.] // *Pain.* – 2023. – Vol. 164, № 9. – P. 1912–1926.
103. Pre-emptive epidural analgesia for acute and chronic post-thoracotomy pain in adults: a systematic review and meta-analysis / S. K. Park, S. Yoon, B. R. Kim [et al.] // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2020. – Vol. 45, № 12. – P. 1006–1016.
104. *Principles and Practice of Interventional Pulmonology* / eds.: A. Ernst, F. J. Herth. – New York: Springer, 2013. – 757 p.
105. Regional Analgesia Techniques Following Thoracic Surgery: A Systematic Review and Network Meta-analysis / M. Yang, X. Zhang, G. Liu [et al.] // *Pain Physician.* – 2024. – Vol. 27, № 8. – P. E803–E818.
106. Regional anesthesia and acute perioperative pain management in thoracic surgery: a narrative review / C. Hamilton, P. Alfilie, J. Mountjoy, X. Bao // *J Thorac Dis.* – 2022. – Vol. 14, № 6. – P. 2276–2296.
107. Regional anesthesia for thoracic surgery: a narrative review of indications and clinical considerations / G. Sertcakacilar, Y. Tire, M. Kelava [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2022. – Vol. 14, № 12. – P. 5012–5028.
108. Regional Anesthesia in Cardiac Surgery: A Review of the Literature / T. Jiang, A. Ting, M. Leclerc [et al.] // *Cureus.* – 2021. – Vol. 13, № 10. – P. e18808.
109. Remy C. Effects of acetaminophen on morphine side-effects and consumption after major surgery: meta-analysis of randomized controlled trials / C. Remy, E. Marret, F. Bonnet // *Br. J. Anaesth.* – 2005. – Vol. 94, № 4. – P. 505–513.

110. Risk factors for persistent pain after breast and thoracic surgeries: a systematic literature review and meta-analysis / J. Lim, D. Chen, E. McNicol [et al.] // *Pain*. – 2022. – Vol. 163, № 1. – P. 3–20.
111. Romero A. The State of the Art in Preventing Postthoracotomy Pain / A. Romero, J. E. L. Garcia, G. P. Joshi // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2013. – Vol. 25, № 2. – P. 116–124.
112. Ropivacaine for Intercostal Nerve Block Improves Early Postoperative Cognitive Dysfunction in Patients Following Thoracotomy for Esophageal Cancer / Y. Wang, J. Cheng, L. Yang [et al.] // *Med Sci Monit*. – 2019. – Vol. 25. – P. 460–465.
113. Şentürk M. Postoperative care in thoracic surgery: a comprehensive guide / M. Şentürk, M. O. Sungur. – Cham, Switzerland: Springer, 2017. – 303 p.
114. Surface Landmarks in the Lateral Decubitus Position Are Unreliable for Thoracic Epidural Catheter Placement: A Case Series / S. W. Dobson, R. S. Weller, J. D. Turner [et al.] // *A A Pract*. – 2022. – Vol. 16, № 12. – P. e01649.
115. T1 ρ -Mapping for Musculoskeletal Pain Diagnosis: Case Series of Variation of Water Bound Glycosaminoglycans Quantification before and after Fascial Manipulation® in Subjects with Elbow Pain / R. G. Menon, S. F. Oswald, P. Raghavan [et al.] // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. – 2020. – Vol. 17, № 3. – P. 708.
116. The erector spinae plane (ESP) block: A pooled review of 242 cases / B. C. H. Tsui, A. Fonseca, F. Munshey [et al.] // *J. Clin. Anesth*. – 2019. – Vol. 53. – P. 29–34.
117. The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain / M. Forero, S. D. Adhikary, H. Lopez [et al.] // *Reg. Anesth. Pain Med*. – 2016. – Vol. 41, № 5. – P. 621–627.

118. The IASP classification of chronic pain for ICD-11: chronic postsurgical or posttraumatic pain / S. A. Schug, P. Lavand'homme, A. Barke [et al.] // *Pain*. – 2019. – Vol. 160, № 1. – P. 45–52.

119. The Role of Cytokines in Acute and Chronic Postsurgical Pain in Pediatric Patients after Major Musculoskeletal Surgeries / V. Chidambaran, Q. Duan, V. Pilipenko [et al.] // *Brain Behav. Immun.* – 2024. – Vol. 122. – P. 596-603

120. The Surgical Stress Response and Anesthesia: A Narrative Review / R. Ivascu, L. I. Torsin, L. Hostiuc [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2024. – Vol. 13, № 10. – P. 3017.

121. Thoracic Epidural Anesthesia in Cardiac Surgery: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Trial Sequential Analysis of Randomized Controlled Trials / J. K. Chiew, C. J. W. Low, K. Zeng [et al.] // *Anesth Analg.* – 2023. – Vol. 137, № 3. – P. 587–600.

122. TPVB and general anesthesia affects postoperative functional recovery in elderly patients with thoracoscopic pulmonary resections based on ERAS pathway / N. An, W. Dong, G. Pang [et al.] // *Transl. Neurosci.* – 2023. – Vol. 14, № 1. – P. 20220305.

123. Ueshima H. Pneumothorax after the Erector Spinae Plane Block / H. Ueshima // *Journal of Clinical Anesthesia.* – 2018. – Vol. 48. – P. 12.

124. Ultrasound Imaging of the Fascial Layers: You See (Only) What You Know / C. Pirri, C. Stecco, C. Fede [et al.] // *J. Ultrasound. Med.* – 2020. – Vol. 39, № 4. – P. 827–828.

125. Ultrasound-Guided Regional Anesthesia-Current Strategies for Enhanced Recovery after Cardiac Surgery / C. Balan, S. I. Bubenek-Turconi, D. R. Tomescu, L. Valeanu // *Medicina (Kaunas).* – 2021. – Vol. 57, № 4. – P. 312.

126. Ultrasound-guided peripheral trunk block technique: A new approach gradually stepping onto the stage of clinical anesthesia / D. X. Liu, Z. Q. Zhu // *Ibrain.* – 2021. – Vol. 7, № 3. – P. 211-226.

127. Wajant H. TNFR1 and TNFR2 in the Control of the Life and Death Balance of Macrophages / H. Wajant, D. Siegmund // *Front Cell Dev Biol.* – 2019. – Vol. 7. – P. 91.
128. Wajant H. Tumor necrosis factor signaling / H. Wajant, K. Pfizenmaier, P. Scheurich // *Cell Death Differ.* – 2003. – Vol. 10, № 1. – P. 45–65.
129. Wang L.-H. Spinal ascending pathways for somatosensory information processing L.-H. Wang, W.-Q. Ding, Y.-G. Sun // *Trends Neurosci.* – 2022. – Vol. 45, № 8. – P. 594–607.
130. Woolf C. J. Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain / C. J. Woolf // *Pain.* – 2011. – Vol. 152, № 3, Suppl. – P. S2–S15.
131. Yong R. J. Prevalence of chronic pain among adults in the United States / R. J. Yong, P. M. Mullins, N. Bhattacharyya // *Pain.* – 2022. – Vol. 163, № 2. – P. e328–e332.
132. Zieglgänsberger W. Substance P and pain chronicity / W. Zieglgänsberger // *Cell Tissue Res.* – 2019. – Vol. 375, № 1. – P. 227–241.