

**ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ  
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДИАТРИЧЕСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ  
ФЕДЕРАЦИИ**

*На правах рукописи*

**АВETИCЯН ВAАГН АШOТOВИЧ**

**ВЫБОР ОПТИМАЛЬНОГО МЕТОДА АНАЛЬГЕЗИИ ПОСЛЕ  
ОБШИРНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук, профессор  
Корячкин Виктор Анатольевич

Санкт-Петербург – 2023

**ОГЛАВЛЕНИЕ**

	Стр.
ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1 ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ПОСЛЕ ОБШИРНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ (аналитический обзор литературы)	12
1.1 Боль после абдоминальных операций	12
1.2 Мультиmodalная анальгезия и ее компоненты	13
1.3 Нестероидные противовоспалительные препараты	13
1.4 Ацетаминофен	14
1.5 Наркотические анальгетики	15
1.6 Регионарные методы обезболивания	16
1.6.1 Эпидуральная анальгезия	16
1.6.2 Блокада влагалища прямых мышц живота	118
1.7 Местные анестетики	19
1.7.1 Ропивакаин и бупивакаин	19
1.7.2 Лидокаин	20
1.8 Эпидуральная блокада и клеточный иммунитет	24
1.9 Заключение	25
ГЛАВА 2 МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ	26
2.1 Клиническая характеристика обследованных пациентов	26
2.2 Критерии включения и исключения	30
2.3 Предоперационный период	31
2.4 Сосудистый доступ	31
2.5 Анестезиологическое обеспечение	31
2.5.1 Методика общей анестезии	31
2.5.2 Эпидуральная анестезия	32
2.5.3 Внутривенная инфузия лидокаина	32
2.6 Методы послеоперационного обезболивания	32

2.6.1	Эпидуральная анальгезия	32
2.6.2	Внутривенная инфузия лидокаина	32
2.6.3	Блокада влагалища прямой мышцы живота	33
2.6.4	Наркотические анальгетики	33
2.7	Оценка интенсивности болевого синдрома	33
2.8	Оценка газового состава крови	33
2.9	Оценка показателей сердечно-сосудистой системы	33
2.10	Метод определения перистальтики кишечника	34
2.11	Послеоперационный делирий	34
2.12	Методы клинического и биохимического исследования крови	34
2.12.1	Общеклинический и биохимический анализы крови	34
2.12.2	Оценка концентрации лидокаина	35
2.13	Оценка показателей клеточного иммунитета	35
2.13.1	Определение количества Т-клеток	35
2.13.2	Определение содержания цитокинов	35
2.14	Статистическая обработка	36
ГЛАВА 3	СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БЛОКАДЫ ВЛАГАЛИЩА ПРЯМЫХ МЫШЦ ЖИВОТА И ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ	37
3.1	Сравнительная оценка интенсивности боли в послеоперационном периоде	37
3.2	Оценка гемодинамических показателей	40
3.3	Влияние методов анальгезии на восстановление функции кишечника	43
3.4	Осложнения в послеоперационном периоде и длительность пребывания в ОРИТ	45
ГЛАВА 4	СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВНУТРИВЕННОЙ ИНФУЗИИ ЛИДОКАИНА И ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ	48

4.1	Сравнительная оценка интенсивности боли в послеоперационном периоде	48
4.2	Оценка гемодинамических показателей	50
4.3	Влияние методов анальгезии на восстановление функции кишечника	54
4.3	Влияние методов анальгезии на восстановление функции кишечника	54
4.4	Осложнения в послеоперационном периоде и длительность пребывания в ОРИТ	56
ГЛАВА 5	ВЛИЯНИЕ ЭПИДУРАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ	59
5.1	Влияние эпидуральной анестезии на содержание субпопуляций Т-лимфоцитов	59
5.2	Влияние эпидуральной анестезии на уровень интерлейкинов	63
	ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72
	ВЫВОДЫ	77
	ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	78
	ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	79
	СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	80
	СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	84
	ПРИЛОЖЕНИЕ А	103

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы исследования

За последние десятилетия достигнуты значительные успехи в лечении боли, однако болевой синдром в послеоперационном периоде остается серьезной медицинской проблемой. Боль различной интенсивности фиксировалась у 70 % пациентов после абдоминальной хирургии [Pirie K. et al., 2022], при этом хронизация боли развивалась у 20% -30% пациентов [Rosenberger D.C., Pogatzki-Zahn E.M., 2022]. В отчетах госпиталей Америки, послеоперационный болевой синдром отмечался у более 80 % пациентов, при этом адекватный контроль боли был у менее 50 % больных [Gan T.J. et al., 2018; Luo J., Min S., 2017], а выраженная боль фиксировалась в 35 % случаев [Wallace H. et al., 2021].

Эпидуральная анальгезия (ЭА) местными анестетиками у пациентов после крупных абдоминальных операций долгие годы считалась «золотым стандартом» [Rawal N. et al., 2016]. Однако в последние годы стали накапливаться данные об эффективности более простых и безопасных методов, которые являются альтернативами ЭА в послеоперационном периоде. К ним относятся блокада поперечного пространства живота (Transversus Abdominis Plane Block, TAP-блок), блокада влагалища прямой мышцы живота (БВПМЖ), паравертебральная блокада, инфузия в рану раствора местного анестетика и др. [Rawal N., 2021]. Особое внимание привлекает блокада влагалища прямой мышцы живота, которая, в отличие от TAP-блока, может обеспечить анальгезию в верхней части передней брюшной стенки [Mavarez A.C., Ahmed A.A., 2023; Jakobsson J. et al., 2015].

Внутривенная инфузия лидокаина, с целью купирования болевого синдрома и профилактики послеоперационного илеуса, относительно новый метод обезболивания, однако результаты различных исследований свидетельствующие об эффективности данного метода неоднозначны [Овечкин А.М., 2021; Фелькер Е.Ю. с соавт., 2021; De Oliveira K., Eipe N., 2020; Masic D. et al., 2018].

Различные методы анестезии и анальгезии при раке желудка могут по-разному влиять на послеоперационную реабилитацию, а также на вероятность

рецидивов и метастазирования опухоли [Чайка А.В. с соавт., 2019; Choi W.J. et al., 2017]. Хирургическая травма может нарушать синтез и секрецию различных цитокинов, что приводит к воспалительным реакциям, выраженность которых оказывает существенное влияние на показатели клеточного иммунитета и, как следствие, на результаты лечения, в том числе и на прогноз заболевания [Liu W. et al., 2019]. В последнее время потенциальные преимущества методов анестезии в отношении показателей клеточного иммунитета и предупреждения метастазирования при различных типах рака привлекают все большее внимание [Sessler D.I et al., 2019; Abdallah F.W., Wijeyesundera D.N., 2019], однако роль методов анестезии в улучшении результатов операции остается неоднозначной.

### **Степень разработанности темы исследования**

Неадекватное лечение послеоперационной боли продолжает оставаться важной клинической проблемой, приводящей к ухудшению исходов в периоперационном периоде, у пациентов после обширных абдоминальных вмешательств [Pirie K. et al., 2022; Lovich-Sapola J., Smith C.E., Brandt C.P., 2015]. Оптимальная стратегия борьбы с острой болью заключается в мультимодальной терапии для повышения эффективности, уменьшения побочных эффектов терапии и минимизации потребности в опиоидах [Chen Y.K., Boden K.A., Schreiber K.L., 2021]. Было показано, что сочетание многокомпонентной общей и эпидуральной анестезии улучшало прогноз [Zhong S. et al., 2019] и уменьшало частоту метастазирования после операций по поводу рака желудка [Pei J.P. et al., 2020]. Однако, напротив, в другом исследовании Z. Z. Xu et al. (2021) авторы пришли к выводу, что тип анестезии не влияет на долгосрочную выживаемость после операции по поводу рака.

В научной литературе представлено множество рекомендаций по предупреждению интраоперационного стресса и боли в ответ на хирургическую травму [Страшнов В.И. с соавт., 2015; Carlson L.E., Toivonen K., Subnis U., 2019]. Тем не менее, несмотря на достижения в изучении механизмов послеоперационной боли, внедрение современных методов анальгезии, послеоперационная боль

остаётся достаточно значимой и не до конца разрешенной проблемой [Овечкин А.М. соавт., 2019].

Таким образом, оценка методов блокады влагалища прямых мышц живота и внутривенной инфузии лидокаина после обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости, а также влияние ЭА на показатели иммунитета при резекции желудка с лимфодиссекцией представляется важной и актуальной как с научной, так и практической точек зрения. Эти обстоятельства и определили цели и задачи настоящего исследования.

### **Цель исследования**

Улучшение результатов лечения пациентов после обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости путем сравнительной оценки эффективности методов послеоперационной анальгезии.

### **Задачи исследования**

1. Провести сравнительную оценку эффективности обезболивания методами блокады влагалища прямых мышц живота и эпидуральной анальгезии после обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости.

2. Оценить влияние блокады влагалища прямых мышц живота и эпидуральной анальгезии на некоторые показатели гомеостаза, частоту развития гастростаза и делирия и длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии после обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости.

3. Провести сравнительную оценку эффективности внутривенной инфузии лидокаина и эпидуральной анальгезии для обезболивания после обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости.

4. Оценить влияние внутривенной инфузии лидокаина и эпидуральной анальгезии на некоторые показатели гомеостаза, частоту развития гастростаза и делирия и длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной

терапии после обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости.

5. Оценить влияние эпидуральной анальгезии на некоторые показатели адаптивного иммунитета в периоперационном периоде у пациентов при резекции желудка с лимфодиссекцией по поводу злокачественного новообразования.

### **Научная новизна**

Впервые в отечественной практике научно доказана анальгетическая эффективность и безопасность блокады влагалища прямых мышц живота после обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости. Научно доказана анальгетическая эффективность и безопасность внутривенной инфузии лидокаина у пациентов после обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости. Впервые приведены научные доказательства того, что внутривенная инфузия лидокаина является альтернативой эпидуральной анальгезии. Впервые представлены научные доказательства того, что применение эпидуральной блокады у пациентов после резекции желудка с лимфодиссекцией сопряжено с меньшим супрессивным влиянием на адаптивный клеточный иммунитет.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты исследования могут быть основополагающими в мультимодальном подходе, позволяют определить существенные проблемы послеоперационного обезболивания и перспективные альтернативные методы для совершенствования обезболивания у пациентов после обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости. Послеоперационная эпидуральная анальгезия при резекции желудка с лимфодиссекцией по поводу злокачественного новообразования способствует активации противоопухолевого иммунного ответа. Практическая значимость заключается в том, что сравнительная оценка эффективности различных методов обезболивания делает возможным выбор оптимального метода обезболивания в клинической практике.

## **Методология и методы исследования**

Работа выполнена в соответствии с правилами доказательной медицины и принципами «Надлежащей клинической практики». Методологической основой исследования явилось последовательное применение методов научного познания с использованием принципов доказательной медицины. В работе использовались клинические, лабораторные, инструментальные и статистические методы исследования. Объектом исследования являлись пациенты, которые были подвергнуты обширным высокотравматичным оперативным вмешательствам на органах верхнего этажа брюшной полости, предметом исследования – методики обезболивания в послеоперационном периоде.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Блокада владалища прямых мышц живота после обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости обладает менее выраженной анальгетической эффективностью по сравнению с продленной эпидуральной анальгезией при аналогичной частоте осложнений и сроков нахождения в отделении реанимации и интенсивной терапии.

2. Внутривенная инфузия лидокаина после обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости сопоставима с эпидуральной анальгезией по обезболивающему эффекту и сопровождалось более низкой частотой развития артериальной гипотонии и более ранним восстановлением моторной функции кишечника при аналогичной частоте осложнений и длительности пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

3. Периоперационное использование продленной эпидуральной блокады как компонента анестезиологического обеспечения при резекции желудка с лимфодиссекцией по поводу злокачественного новообразования сопровождалось активизацией противоопухолевого иммунного ответа.

### **Степень достоверности и апробация работы**

Степень достоверности полученных результатов обеспечивается анализом литературы по теме исследования, достаточным количеством наблюдений, большим объемом выборки включенных в статистический анализ изученных показателей, наличием групп сравнения, применением современных методов обследования и использованием методик статистической обработки данных.

Основные положения диссертации были представлены на XVIII-м съезде федерации анестезиологов-реаниматологов России (Москва, 2019), Межрегиональной научно-образовательной конференции анестезиологов – реаниматологов «Жемчужины анестезии и интенсивной терапии 3.0» (Нижний Новгород, 2019), X-м Балтийском форуме «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Светлогорск, Калининградская обл., 2020).

Апробация диссертации проведена на заседании кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени профессора В.И. Гордеева ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургского государственного педиатрического медицинского университета» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

### **Внедрение результатов работы**

Результаты исследования внедрены в практическую работу отделения анестезиологии и реанимации и интенсивной терапии АО «Ильинская больница» (Московская область), используются в учебном процессе на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени проф. В.И. Гордеева федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Санкт-Петербург).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликованы 4 печатные работы, в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки Российской Федерации для публикации основных результатов диссертационных исследований.

### **Личный вклад автора**

Автором разработаны методологические принципы, выполнен сбор и анализ материала. Автор лично проводил периоперационное ведение исследуемых пациентов. Диссертант провел статистическую обработку данных и систематизировал результаты исследования самостоятельно.

### **Структура диссертации**

В состав диссертации входит: введение, пять глав, заключение, выводы, практические рекомендации, список литературы и приложение. Изложена на 101 странице, иллюстрирована 10 рисунками, содержит 20 таблиц. Библиографический список представлен 160 источниками, из них 27 – отечественных, 133 – иностранных авторов.

## ГЛАВА 1

# ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ПОСЛЕ ОБШИРНЫХ АБДОМИНАЛЬНЫХ ВМЕШАТЕЛЬСТВ

(аналитический обзор литературы)

### 1.1 Боль после абдоминальных операций

Боль — неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное или схожее с действительным или возможным повреждением тканей [Raja S.N. et al., 2020], является сложным биопсихосоциальным явлением.

Периоперационная боль возникает в результате воспаления, вызванного повреждением тканей, т.е. хирургическим разрезом или прямой травмой нерва т.е. пересечением, растяжением или сжатием нервов. Пациент чувствует боль через афферентный болевой путь, который в свою очередь может являться мишенью для различных фармакологических агентов [Kelly D.J., Ahmad M., Brull S.J., 2001].

Этиология острой послеоперационной боли является многофакторной. Хирургическая травма вызывает множество реакций в матрице боли, от сенсбилизации периферических и центральных болевых путей до чувства страха и тревоги [McMahon S.V. et al., 2013].

Несмотря на улучшение осведомленности пациентов и возможностей лечения послеоперационной боли, результаты исследований в различных странах остаются неутешительным. В годовом отчете Ассоциации Анестезиологов Великобритании и Ирландии сообщалось, что у пациентов, перенесших операции, отмечалась в 48% и 19% умеренная и сильная боль, соответственно [Whitaker D.K. et al., 2013]. Эти данные не ограничиваются Великобританией. Так, в немецком проспективном когортном исследовании H.J. Gerbershagen et al. (2013), в котором приняли участие 50 523 пациента, сообщалось, что до 47,2% пациентов испытывали сильную боль (не менее 8 см по Визуальной аналоговой шкале (ВАШ)) в первые 24 часа после операции. Однако это варьировалось в зависимости от типа выполненной операции.

## **1.2 Мультиmodalная анальгезия и ее компоненты**

Мультиmodalная анальгезия – это одновременное применение двух и более анальгетических препаратов или методик обезболивания с разными механизмами действия, которые способствуют качественному обезболиванию, сопровождаемое минимизацией частоты и тяжести побочных эффектов. Эта методика предполагает блокаду проведения ноцицептивной импульсации на различных уровнях для улучшения обезболивающего эффекта, а также снижение дозировки отдельных компонентов. Данный подход нацелен на уменьшение использования опиоидов, с целью послеоперационного обезболивания, и снижение различных нежелательных побочных эффектов [Beverly A. et al., 2017].

В процессах формирования боли принимают участие различные пути ноцицепции и медиаторы, таким образом комбинирование различных системных анальгетиков и местных анестетиков может повысить эффективность обезболивания [Prabhakar A. et al., 2017]. К системным анальгетикам относятся нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), парацетамол, габапентин, опиоиды. Применение местных анестетиков, как компонента мультиmodalной анальгезии, широко используется не только при различных периферических и центральных блокадах (ропивакин, бупивакаин), но и при внутривенном (лидокаин) введении [Marret E. et al., 2008; Фелькер Е.Ю. с соавт 2021].

## **1.3 Нестероидные противовоспалительные препараты**

Периферическая сенсбилизация, при которой наблюдается повышение чувствительности периферических сенсорных нейронов, является результатом воздействия на чувствительные нервные окончания аллогенных веществ и медиаторов, высвобождаемых локально в месте повреждения. Целью лечения должно быть предотвращение высвобождения (или инактивация) различных нейротрансмиттеров и медиаторов воспаления, которые повышают чувствительность периферических ноцицепторов. НПВП ингибируют биосинтез простагландинов путем ацетилирования и последующей инактивации

циклооксигеназы, таким образом роль НПВП в лечении острой послеоперационной боли нельзя переоценить [Маячкин Р.Б., Никода В.В. 2002].

В настоящее время все больше данных рекомендуют превентивное использование НПВП в качестве компонента мультимодального обезболивания. [Lassen K. et al., 2013]. НПВП обладают опиоидсберегающим эффектом, что подтверждается во многих работах. Так в крупном обзоре, включающем 32 исследования, в которых НПВП применялись как компоненты мультимодального обезболивания в послеоперационном периоде, отмечалось снижение использования опиоидов на 17-50% с диклофенаком, на 9-66% с кеторолаком, на 22-46% с ибупрофеном, на 34-66% с кетопрофеном, на 36-50% с декскетопрофеном, на 38%-41% с теноксикамом, на 36%-54% с лорноксикамом [Martinez L., Ekman E., Nakhla N., 2019].

#### **1.4 Ацетаминофен**

С момента своего клинического внедрения в 1955 году ацетаминофен (N-ацетил-р-аминофенол; АРАР; парацетамол) стал наиболее широко используемым обезболивающим. Ацетаминофен является компонентом сотен безрецептурных и рецептурных лекарств, используемых во всем мире [Brune K., Renner B., Tiegs G., 2015].

Рутинное применение парацетамола, как компонента мультимодальной анальгезии, рекомендовано в принципах лечения периоперационной боли в консенсусе сообществ в 2022 году [Mariano E.R. et al., 2022].

Несмотря на почти вековое применение парацетамола в медицинской практике, обсуждения механизмов его действия дискуссированы до сих пор. В целом, можно сказать, что парацетамол действует на всех уровнях проведения болевого стимула от тканевых рецепторов через спинной мозг к таламусу и коре головного мозга. Механизм обезболивающего действия парацетамола сложен. Парацетамол воздействует, как на периферические (ингибирование активности циклооксигеназы (ЦОГ), так и на центральные (ЦОГ, нисходящие серотонинергические пути, путь L-аргинин/NO, каннабиноидная система)

антиноцицептивные процессы, а также на окислительно-восстановительный механизм [Smith H.S., 2009]. Многие исследования свидетельствуют о опиоидсберегающем эффекте ацетаминофена, при использовании в комбинации с другими не опиоидными анальгетиками у пациентов после крупных абдоминальных операций [Yeh C.Y. et al., 2022]. Токсичность ацетаминофена наблюдается при увеличении дозировки, превышающей рекомендованную терапевтическую [Hodgman M.J., Garrard A.R., 2012].

### **1.5 Наркотические анальгетики**

За последние десятилетия привлекает все большее внимание, так называемая «эпидемия смертей от передозировки опиоидов» [Alam A., Juurlink D.N., 2016]. Оптимальная стратегия борьбы с острой послеоперационной болью заключается в мультимодальной терапии, основные цели которой заключаются в повышении эффективности, уменьшении побочных эффектов терапии и минимизации потребности в опиоидах [Webster L.R., 2017; Hooten W.M. et al., 2017].

Монотерапия опиоидами ограничена вследствие высокой вероятности таких побочных эффектов как депрессия дыхательного центра, нарушение работы желудочно-кишечного тракта и мочевыделительной системы, а также развивающаяся толерантность к опиоидам и гиперальгезия [Colvin L. A., Bull F., Hales T. G., 2019]. Однако, на сегодняшний день в концепции мультимодальной анальгезии опиоиды занимают важную роль. К часто применяемым опиоидным анальгетикам у пациентов после обширных абдоминальных вмешательств относятся морфин, фентанил, а также опиоид смешанного действия трамадол [Ackerman A.L. et al., 2018]. Трамадол — это опиоид смешанного механизма действия со слабым сродством к опиатным мю-рецепторам, а также ингибированием обратного захвата серотонина и норадреналина [Finnegan N.B. et al., 2015]. В условиях мультимодальной анальгезии опиоиды должны быть последним используемым лекарством и первым, которое должно быть отменено [Mariano E.R. et al., 2022].

## **1.6 Регионарные методы обезболивания**

Методы регионарной анальгезии являются неотъемлемой частью, как предоперационной (упреждающей) анальгезии, так и послеоперационного обезболивания. В крупном мета-анализе, включающем 66 рандомизированных исследований С.К. Ong et al. (2005) выявили статистически значимое снижение потребления обезболивающих препаратов, а также увеличение времени безболевого периода у пациентов, которым применялась инфильтрация раны местными анестетиками.

Регионарные методы обезболивания являются эффективными методами лечения послеоперационной боли у пациентов после обширных абдоминальных операций и обеспечивают превосходный контроль боли по сравнению с системными опиоидами [Mixer C.G 3rd., Meeker L.D., Gavin T.J., 1998]. За последние десятилетия методы регионарных блокад, такие как блокада влагалища прямых мышц живота и блокада поперечного пространства живота, применяются все чаще в лечении послеоперационной боли в абдоминальной хирургии, что обусловлено активным внедрением ультразвуковой навигации и применением новых анестетиков пролонгированного действия [Favuzza J., Delaney C.P., 2013]. При крупных операциях на передней брюшной стенке из методов регионарных блоков применяется блокада влагалища прямых мышц живота, которая обеспечивает сопоставимый с эпидуральной анальгезией обезболивающий эффект, о чем свидетельствуют многие исследования различных авторов [Конторев К.В., Здзитовецкий Д.Э., Борисов Р.Н., 2022; Беспалов Е.К. с соавт., 2021; Krige A. et al., 2022].

### **1.6.1 Эпидуральная анальгезия**

При обширных абдоминальных операциях для более адекватного контроля болевого синдрома в периоперационном периоде, «золотым стандартом» считают эпидуральную анальгезию [Choudhary K., Halemani K.R., 2022]. Обширные операции являются причиной развития выраженного периоперационного болевого синдрома. Боль является мощным триггером стрессовой реакции, активизирует

вегетативную систему и считается косвенной причиной неблагоприятного воздействия на различные системы органов: сердечно-сосудистую систему, дыхательную систему, желудочно-кишечный тракт, систему гемостаза, а также на когнитивные функции и терморегуляцию [Rawal N., 2016. Chou R. et al., 2016]. Правильно подобранный уровень и дозы эпидуральной блокады демонстрируют эффективное послеоперационное обезболивание, раннюю активизацию и меньший риск послеоперационных когнитивных и респираторных осложнений [Guay J., Nishimori M., Kopp S.L., 2016].

При обширных реконструктивных абдоминальных операциях, нельзя не учитывать тот факт, что работа хирургов в области сплетений вегетативных нервов приводит к гиперактивации симпатoadреналовой системы, что является основой нижеописанной теории развития послеоперационного илеуса, что является показанием для постановки эпидурального катетера. Эпидуральная блокада (ЭБ) показала отличные результаты в положительном действии на раннее восстановление функции кишечника [Khan S.A. et al., 2013].

Известно, что две наиболее признанные теории развития послеоперационного илеуса: активация дуги спинномозгового рефлекса, которая тормозит перистальтику кишечника, а также собственно боль, вызывающая симпатическую гиперактивность, а чрезмерная симпатическая стимуляция кишечника подавляет организованную пропульсивную активность [Kreis M.E. et al., 2003].

Эпидуральная блокада может воздействовать на все вышеописанные механизмы. Сегментарная блокада торакоабдоминальных дерматомов местными анестетиками избирательно блокирует ноцицептивные афферентные и симпатические эфферентные импульсы, оставляя парасимпатическую иннервацию (блуждающими и тазовыми нервами) интактной [Neuwersch-Sommeregger S. et al., 2022].

Управление болевым синдромом способствует более ранней реабилитации больных, уменьшению респираторных осложнений, уменьшению времени нахождения в палатах интенсивной терапии, а использование постоянной инфузии

(эластомерных помп) позволяет продолжить обезболивание в профильном отделении [Корячкин В.А., 2017].

Однако доказательная база относительно быстрого развития широкого применения эпидуральной анальгезии с начала 1990–х по 2008 год не является надежной. Виной тому вероятней всего является менее тщательное проведение исследований и менее критические оценки результатов, это позволяет предположить, что использование эпидуральной блокады не должно быть рутинным, а должно быть более персонализированным. [Low J., Johnston N., Morris S., 2008]

ЭБ манипуляция, не лишенная осложнений, сложностей и противопоказаний, которые довольно подробно описаны во множестве источников. Сложности проведения ЭБ можно условно разделить на оператор ассоциированные (связанные с умением и опытом оператора) и связанные с конституцией пациента, например, наличием таких заболеваний как остеохондроз, сколиоз, травма позвоночника [Корячкин В.А., 2017]. Несомненно, можно утверждать, что эпидуральная анальгезия занимает особое место в мультимодальном подходе лечения послеоперационной боли, а знание основных побочных эффектов и предикторов их возникновения позволяет нам свести к минимуму их возникновение.

### **1.6.2 Блокада влагалища прямых мышц живота**

Блокада влагалища прямой мышцы живота (БВПМЖ) была предложена в далеком 1899 году. Но особую популярность получила в последнее 20 лет, с активным внедрением методов ультразвуковой навигации в практику анестезиолога- реаниматолога, а высокая доступность и простота позволили освоить этот метод большому числу специалистов [Abrahams M.S. et al., 2010].

Поскольку при БВПМЖ раствор местного анестетика вводят между задней стенки влагалища прямой мышцы живота и одноименной мышцей, данная блокада вызывает анестезию сегментов Th7- Th11 [Хаджич А., 2014]. На ранних этапах БВПМЖ была предложена исключительно для обезболивания лапаротомных разрезов, но позже были проведены исследования, которые доказали эффективное

использование БВПМЖ в контексте мультимодального подхода при лапароскопических операциях [Uppal V., Sancheti S., Kalagara H., 2019; Kim W.J. Mun et al., 2021]. Болюсное введение и продленная инфузия через катетеры показали аналогичную эффективность [Ловков И.А. с соавт., 2017]. При сравнении ЭБ и БВПМЖ при колоректальных операциях не было установлено различий в послеоперационном обезболивании, но при БВПМЖ было меньше осложнений связанных с манипуляцией [Tudor E.C. et al., 2015].

Использование 8 мг дексаметазона в качестве адъюванта увеличивало длительность блокады и выраженность блока. Однако этот факт требует дальнейшего изучения [Wegner R. et al., 2017]. БВПМЖ нашла свое применения при наличии противопоказаний к эпидуральной блокаде, поскольку является альтернативой ЭБ [Kuniyoshi H. et al., 2021; Dolan J. et.al., 2009]. При сравнении количества и концентрации местного анестетика, используемого при БВПМЖ и инфильтрации посттромакарных проколов, при БВПМЖ требовалось меньшее количество анестетика, из чего можно предположить, что при БВПМЖ вероятность побочных действий местного анестетика меньше [Tamura T. et al., 2019].

Таким образом, блокада влагалища прямой мышцы живота является популярным методом послеоперационного обезбоживания при абдоминальных операциях ввиду своей простоты, безопасности, дешевизны, а главное - эффективности. Ультразвуковая навигация позволила свести осложнения при блокадах влагалища прямых мышц живота до минимума.

## **1.7 Местные анестетики**

### **1.7.1 Ропивакаин и бупивакаин**

Ропивакаин и бупивакаин являются широко используемыми местными анестетиками, которые обеспечивают эффективное обезбоживание при проведении блокады влагалища прямых мышц живота. Оба этих препарата структурно схожи и используются в качестве местных анестетиков при эпидуральной анальгезии у пациентов после абдоминальной хирургии [Patil S.S., Kudalkar A.G., Tendolkar B.A., 2018].

Ропивакаин представляет собой S-энантиомерный амидный местный анестетик длительного действия с высокой константой ионизации и низкой растворимости в липидах, который блокирует нервные волокна, участвующие в передаче боли (А-дельта и С волокна), в большей степени чем те, которые контролируют двигательные функции (А-бета волокна).

Таким образом, он похож на бупивакаин по анальгетическим свойствам, но в меньшей степени вызывает моторную блокаду при низких концентрациях. Кроме того, продолжительность моторной блокады короче при использовании ропивакаина. Препарат менее токсичен, чем аналогичные концентрации бупивакаина, и имеет гораздо более высокий порог токсичности для центральной нервной системы, чем бупивакаин [Kuthiala G., Chaudhary G., 2011; Graf B.M. et al., 2002].

### 1.7.2 Лидокаин

Лидокаин является амидным местным анестетиком. Химически лидокаин представляет собой 2-диэтиламиноацето-2',6'-ксилидид, с эмпирической молекулярной формулой  $C_{14}H_{22}N_2O$ . Впервые синтезирован в 1942 году и после одобрения для применения у людей был запущен в 1948 году в Швейцарии [Weinberg L. et al., 2015]. Первые наблюдения за эффектом послеоперационного обезболивания периперационного внутривенного введения лидокаина были первоначально описаны в 1951 году [Gilbert C.R. et al., 1951]. Клинические оценки в периперационных условиях были проведены в конце 1950-х годов, когда было продемонстрировано, что внутривенная инфузия лидокаина оказывает послеоперационное обезболивающее действие, не создавая риска угнетения дыхания, уменьшая частоту послеоперационной тошноты и рвоты. [De Clive-Lowe S.G., Desmond J., North J., 1958]. Со времен этих исследований было опубликовано более 2000 статей, посвященных различным механизмам действия лидокаина. Например, многие исследования показывают, что у пациентов, перенесших абдоминальную операцию, при применении внутривенной инфузии лидокаина более низкие относительные показатели боли, меньше потребность в

послеоперационном обезболивании, меньше частота тошноты и более быстрое восстановление функции кишечника [Dunn L.K., Durieux M.E., 2017]. Наконец, инфузия лидокаина — это метод, который может помочь в дальнейшем развитии «безопиатной» анестезии [Bakan M. et al., 2015; Kim D.J., Bengali R., Anderson T.A., 2017].

Лидокаин действует, главным образом уменьшая проницаемость мембраны нейронов для ионов натрия, тем самым снижая скорость деполяризации. В результате достигается пороговый потенциал и блокируется прохождения импульса по нервному волокну [Butterworth J.F. 4th., Strichartz G.R., 1990]. Однако лидокаин обладает дополнительными свойствами. Он может блокировать внутренние калиевые каналы в кардиомиоцитах, а также взаимодействовать с рецепторами ацетилхолина и 5-гидрокситриптамина (5HT-3) [Arias H.R., 1999]. Низкие дозы лидокаина ингибируют глицинергическую систему, некоторые калиевые каналы и G белково-связанные рецепторы. Более высокие концентрации лидокаина блокируют калиевые и кальциевые каналы, а также рецептор N-метил-d-аспартата (NMDA) [van der Wal S.E. et al., 2016]. Анальгетический эффект наблюдается при системном воздействии лидокаина как на периферическую [Devog M., Wall P.D., Catalan N., 1992], так и на центральную нервную систему [Jaffe R.A., Rowe M.A., 1995].

M. Kawamata et al. (2002) показали, что системное применение лидокаина перед хирургическим разрезом уменьшало избыточное поступление импульсов от поврежденных периферических нервов, следовательно, подавляя вторичную гипералгезию за счет сочетания периферических и центральных механизмов. Механизм действия системного лидокаина для профилактики острой боли в периоперационном периоде до сих пор до конца не изучен и вряд ли основан исключительно на хорошо известном эффекте блокады натриевых каналов [Lauretti G.R., 2008]. Как упоминалось выше, лидокаин ингибирует глицинергическую систему, некоторые калиевые и кальциевые каналы и рецепторы NMDA. Кроме того, внутривенное введение лидокаина может даже действовать непосредственно через стимуляцию опиоидных рецепторов [Cohen S.P., Mao J., 2003].

Наконец, инфузия лидокаина может также оказывать обезболивающее действие на церебральном уровне. Действительно, при системном введении лидокаин может снижать электрический потенциал, возникающий при стимуляции седалищного нерва в ретикулярной формации среднего мозга [Wagman I.H., De Jong R.H., Prince D.A., 1967]. Противовоспалительные свойства лидокаина хорошо изучены. Лидокаин, как и другие амидные местные анестетики ингибирует активацию лейкоцитов и адгезию к месту повреждения как на моделях *in vitro*, так и *in vivo* [Hollmann M.W., Durieux M.E., 2000]. Лидокаин защищает клетки от воспаления, блокируя прайминг нейтрофилов и, следовательно, ингибируя высвобождение супероксидных анионов и интерлейкина-1В [Fischer L.G. et al., 2001].

В исследованиях на животных инъекция лидокаина в дозе 1,5 мг/кг снижала адгезию гранулоцитов в экссудате стерильной поврежденной брюшины примерно на 98% по сравнению с 40% у животных, получавших метилпреднизолон. После кожной инъекции живых стафилококков на коже появлялся умеренный отек практически без инфильтрации гранулоцитами у животных, получавших лидокаин, тогда как в контрольной группе наблюдался сильный отек с выраженной адгезией гранулоцитов [MacGregor R.R., Thorner R.E., Wright D.M., 1980]. Адгезия нейтрофилов и гиперпроницаемость эндотелия также снижались лидокаином из-за его ингибирующего действия на сигнальный путь фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-а), тем самым уменьшая фосфорилирование каскада Src (не рецепторный белок тирозинкиназы, который регулирует ангиогенные факторы и проницаемость сосудов) [Piegeler T. et al., 2014]. Помимо влияния на адгезию, лидокаин также уменьшает активированную миграцию лейкоцитов. В хирургических ранах человека было продемонстрировано, что лидокаин значительно уменьшает количество лейкоцитов по сравнению с контрольной группой [Eriksson A.S. et al., 1992].

С клинической точки зрения противовоспалительный эффект лидокаина был подчеркнут в разных исследованиях. При моделировании септического перитонита лидокаин (средний уровень в плазме 2,25 мкмоль/л) предотвращает

дисфункцию почек и печени и улучшает выживаемость [Gallos G. et al., 2004]. В этом эксперименте провоспалительные маркеры, такие как ФНО-а, оставались на низких уровнях в группе с внутривенным лидокаином, не отличаясь от таковых у контрольных асептических животных. Также в исследовании S. Van Der Wal et al. (2015) противовоспалительные свойства лидокаина были продемонстрированы у мышей с механической вентиляцией легких, где инфузия лидокаина повышала уровень противовоспалительного интерлейкина-10 (ИЛ-10), тем самым, потенциально уменьшая повреждение легких, вызванное искусственной вентиляцией легких. Хотя исследований на людях, подтверждающих противовоспалительные эффекты лидокаина немного, несколько клинических исследований показали, что периоперационное введение лидокаина значительно снижало вызванное хирургическим вмешательством высвобождение провоспалительных цитокинов, например, интерлейкин-6 (ИЛ-6) и интерлейкина-8 (ИЛ-8), и/или снижало уровень С-реактивного белка [Choi G.J. et al., 2016; Sridhar P. et al., 2015; Yon J.H. et al., 2014]

Хорошо известно, что внутривенная инфузия лидокаина ускоряет восстановление функции кишечника [Harvey K.P. et al., 2009]. Патофизиология послеоперационной непроходимости кишечника сложная и многофакторная. Это сочетание активации тормозных симпатических рефлексов, высвобождения местных и системных медиаторов воспаления, вызванных хирургической травмой, а также ингибирующих желудочно-кишечных пептидов. Точный механизм действия лидокаина в отношении перистальтики кишечника представляется многофакторным и еще до конца не изучен. Внутривенный лидокаин может косвенно участвовать в восстановлении послеоперационной функции кишечника за счет уменьшения интенсивности боли и потребления опиоидов. Однако следует учитывать и другие фармакологические механизмы. Большая часть понимания этих механизмов исходит из экспериментальных исследований, включающих наблюдения за прямым влиянием лидокаина на сократительную способность циркулярных и продольных гладких мышц кишечника [Lang A. et al., 2010]. Также весьма правдоподобным кажется косвенное противовоспалительное действие

лидокаина на эпителиальные клетки кишечника через установленное ингибирование продукции интерлейкина [Tarpenbeck K. et al., 2013]. Помимо этих прямых эффектов предполагается, что лидокаин способен снижать возбудимость и проводимость в нервных волокнах кишечной нервной системы, подтверждая гипотезу о том, что лидокаин подавляет активность первичных афферентных нейронов, участвующих в рефлекторном торможении перистальтики кишечника [Rimbäck G., Cassuto J., Tolleson P.O., 1990].

### **1.8 Эпидуральная блокада и клеточный иммунитет**

Рак желудка является значимой проблемой общественного здравоохранения [Siegel R.L., Miller K.D., Jemal A., 2019], поскольку в структуре заболеваемости занимает одну из ведущих позиций как в мире, так и в России, причем в РФ эта патология в 2016 г составляла около 6% среди всех злокачественных новообразований [Каприн А.Д., Старинского В.В., Шахзадова А.О., 2021]. Операция в условиях общей анестезии остается основным методом лечения рака желудка [Чайка А.В. с соавт., 2019], при этом различные методы анестезии могут по-разному влиять на послеоперационную реабилитацию, а также на вероятность рецидивов и метастазирования опухоли [Choi W.J. et al., 2017].

Хирургическая травма может нарушать синтез и секрецию различных цитокинов, что приводит к воспалительным реакциям, выраженность которых оказывает существенное влияние на показатели клеточного иммунитета и, как следствие, на результаты лечения, в том числе и на прогноз заболевания [Liu W. et al., 2019]. У большинства цитокинов выявлена двойственность в отношении опухолевого роста: они могут выступать, как в качестве факторов усиления роста опухоли и миграции опухолевых клеток, так и факторов, препятствующих росту новообразования [Briukhovetska D. et al., 2021].

В последнее время потенциальные преимущества методов анестезии в отношении показателей клеточного иммунитета и предупреждения метастазирования при различных типах рака привлекают все большее внимание [Sessler D.I. et al., 2019; Abdallah F.W., Wijeyesundera D.N., 2019], однако роль

методов анестезии в улучшении результатов операции противоречива. Было показано, что сочетание многокомпонентной общей и эпидуральной анестезии улучшало прогноз [Zhong S. et al., 2019] и уменьшало частоту метастазирования после операций по поводу рака желудка [Pei J.P. et al., 2020]. Однако, напротив, в исследовании Z.Z. Xu et al. (2021) авторы пришли к выводу, что тип анестезии не влияет на долгосрочную выживаемость после операции по поводу рака.

### **1.9 Заключение**

Аналитический обзор научной литературы показал, что на сегодняшний день эпидуральная анальгезия уже не является золотым стандартом для послеоперационного обезбоживания, поэтому важно оценить альтернативные методы, в частности, блокаду влагалища прямых мышц живота и внутривенную инфузию лидокаина и влияние этих методов на некоторые показатели гомеостаза, частоту и тяжесть осложнений после обширных абдоминальных вмешательств, а так же длительность пребывания пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии. Тем не менее, анализ литературы показал, что ЭА далеко не исчерпала свои возможности не только как способа обезбоживания, но и как метода, обладающего определенным влиянием на иммунологический статус. С этой точки зрения оценка влияния эпидуральной блокады как компонента анестезиологического обеспечения на показатели клеточного иммунитета у пациентов, перенесших обширные операции по поводу злокачественного новообразования желудка, представляется важным и актуальным.

## ГЛАВА 2

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 2019 – 2023 гг. проведено двухцентровое открытое когортное обсервационное контролируемое проспективное продольное исследование. Исследование выполнено на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени проф. В.И. Гордеева ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) и отделении анестезиологии и реанимации ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая клиническая больница №1 имени профессора С.В. Очаповского» Министерства здравоохранения Краснодарского края (г. Краснодар).

Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Дизайн исследования представлен на рисунке 1.

#### **2.1 Клиническая характеристика обследованных пациентов**

Обследовано 238 пациентов, которым были выполнены плановые хирургические вмешательства по поводу патологий ЖКТ.

Общие характеристики обследованных пациентов представлены в таблице 1, таблице 2.

В группах пациентов с панкреатодуоденальной резекцией и гастроэктомией были исключены 29 больных: отказ от участия – 9, хронические заболевания в стадии суб- и декомпенсации – 10, ожирение – 4, нарушение протокола исследования – 6.

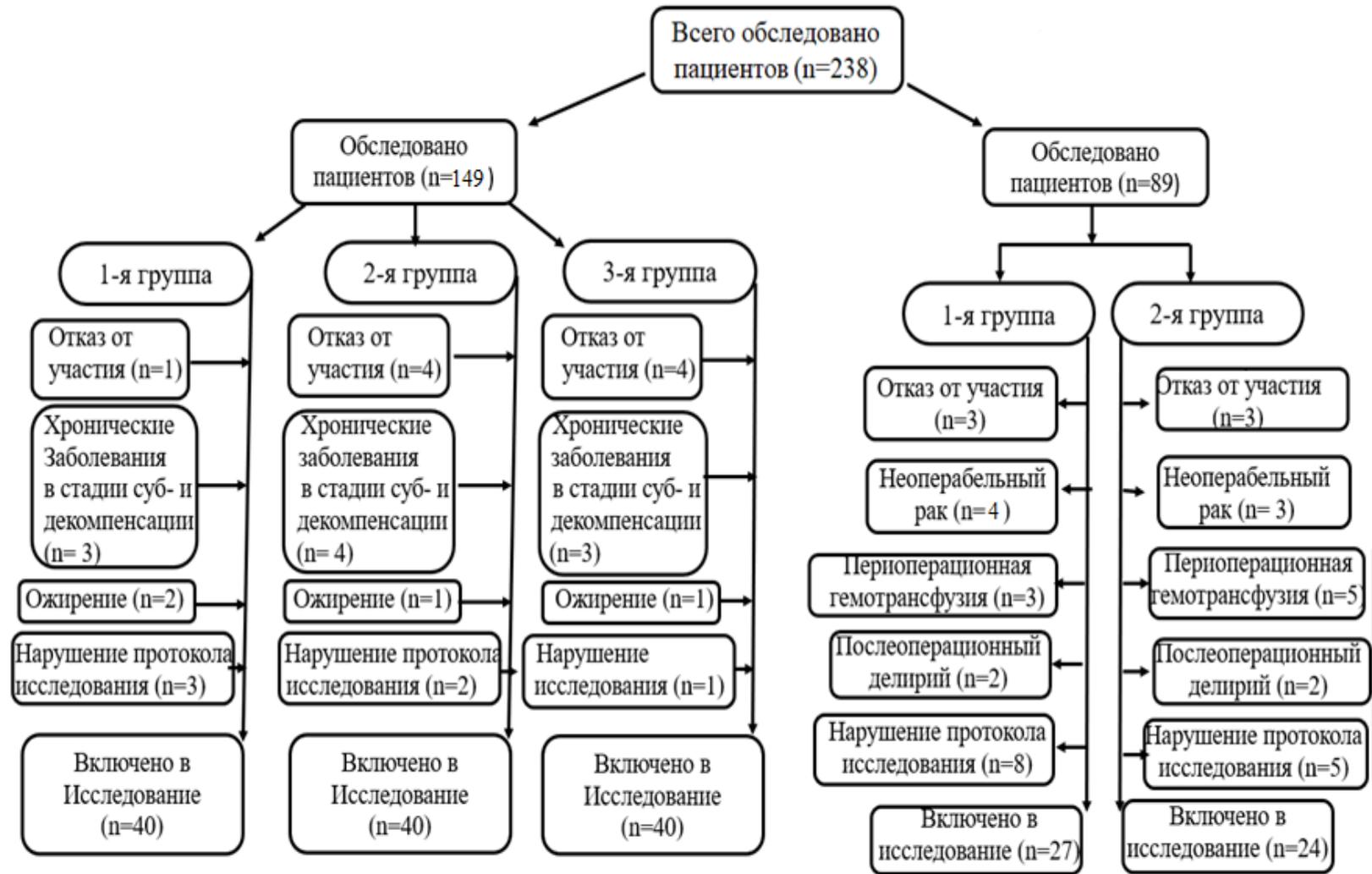


Рисунок 1 - Дизайн исследования

Таблица 1 - Характеристики пациентов ( $M \pm SD$ ), подвергнутых панкреатодуоденальной резекции и гастроэктомии

Характеристики		1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=40)
Пол	Мужчины	25 (62,5%)	22 (55,0%)	21 (52,5%)
	Женщины	15 (37,5%)	18 (45%)	19 (47,5%)
Возраст (г.), $M \pm SD$		63,34 $\pm$ 8,01	63,83 $\pm$ 6,54	60,41 $\pm$ 5,37
ИМТ ( $\text{кг}/\text{м}^2$ ), $Me (Q1-Q3)$		26,5 (22,9–29,8)	27,8 (24,1–30,6)	25,6 (23,9–30,7)
Класс по ASA	ASA 2	24(60,0%)	22 (55,0%)	25 (62,5%)
	ASA 3	16 (40,0%)	18(45,0%)	15 (37,5%)
Вит оперативного вмешательства:				
ПДР		26 (65,0%)	23 (57,5%)	21 (52,5%)
Гастроэктомия		14 (35,0%)	17 (42,5%)	19 (47,5%)

Примечание. ИМТ - индекс массы тела, ПДР- панкреатодуоденальная резекция.

С целью оценки влияния эпидуральной блокады как компонента анестезиологического обеспечения на показатели иммунитета у пациентов, перенесших радикальную операцию по поводу рака желудка с лимфодиссекцией, обследован 89 пациентов. С учетом исключенных из исследования пациентов (отказ от участия – 6, неоперабельный рак – 7, периоперационная гемотрансфузия – 8, послеоперационный делирий – 4, нарушение протокола исследования – 13), остался 51 пациент (таблица 2).

Диагностическую оценку сопутствующей патологии пациентов проводили, придерживаясь классификаций, принятых в Российской Федерации (таблица 3, таблица 4).

Таблица 2 - Характеристики обследованных пациентов, подвергнутых резекции желудка с лимфодиссекцией

Характеристики		1-я группа (n = 27)	2-я группа (n = 24)
Пол	Мужчины	18 (66,7%)	16 (66,7%)
	Женщины	9 (33,3%)	8 (33,3%)
Возраст (г.), M±SD		52,5 ± 7,4	55,4 ± 8,1
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> ), M±SD		20,31±1,2	20,22±1,3
Класс по ASA	ASA II	19 (70,3%)	17 (70,8%)
	ASA III	8 (29,3%)	7(29,2%)

Примечание. ИМТ - индекс массы тела, ASA - классификация физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов.

Таблица 3 - Характеристика сопутствующей патологии обследованных пациентов с панкреатодуоденальной резекцией и гастроэктомией

Сопутствующая соматическая патология	Количество больных (n, %)		
	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	3-я группа (n=40)
ИБС: атеросклеротический кардиосклероз	5 (12,5%)	4 (10,0%)	3 (7,5%)
ИБС: постинфарктный кардиосклероз	4 (10,0%)	4 (10,0%)	3 (7,5%)
Гипертоническая болезнь	12 (30,0%)	15 (37,5%)	14 (35,0%)
Хронический бронхит	6 (15,0%)	6 (15,0%)	8 (20,0%)
Бронхиальная астма	2 (5,0%)	1 (2,5%)	1 (2,5%)
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	5 (12,5%)	7 (17,5%)	6 (15,0%)
Ожирение II ст. III ст.	5 (12,5%)	4 (10,0%)	5 (12,5%)
Другое	2 (5,0%)	4 (10,0%)	3 (7,5%)

Таблица 4 - Характеристика сопутствующей патологии обследованных пациентов с резекцией желудка и лимфодиссекцией

Сопутствующая соматическая патология	Количество больных (n, %)	
	1-я группа (n=27)	2-я группа (n=24)
ИБС: атеросклеротический кардиосклероз	2 (7,4%)	2 (8,3%)
ИБС: постинфарктный кардиосклероз	1 (3,7%)	1 (4,2%)
Гипертоническая болезнь	9(33,3%)	7 (29,2%)
Хронический бронхит	3 (11,1%)	4 (16,7%)
Бронхиальная астма	2 (7,4%)	1 (4,2%)
Язвенная болезнь желудка и 12-перстной кишки	13 (48,2%)	12 (50,0%)
Ожирение II ст. III ст.	3 (11,1%)	2 (8,3%)
Другое	4 (14,8%)	3 (12,5%)

## 2.2 Критерии включения и исключения

Критерии включения: получение добровольного информированного согласия пациентов на участие в исследовании, плановые оперативные вмешательства на органах верхнего этажа брюшной полости, возраст 60–90 лет, II–III класс по классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов ASA.

Критерии исключения: отказ пациента от участия в исследовании, аллергические реакции на местные анестетики, нарушение протокола исследования, периоперационные гемотрансфузии, пациенты с заболеваниями крови, наличие хронических сопутствующих заболеваний в стадии суб-, декомпенсации, ожирение IV ст.

### **2.3 Предоперационный период**

Все пациенты до операции были осмотрены врачом анестезиологом-реаниматологом и терапевтом. При необходимости привлекали соответствующих профильных специалистов. На предоперационном этапе всем пациентам проводился стандартный комплекс лабораторно-инструментальных обследований: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, электрокардиограмма (ЭКГ) и тд.

### **2.4 Сосудистый доступ**

В условиях операционной, под общей анестезией, под ультразвуковым контролем с помощью аппарата УЗИ BK Medical Ultrasound Scanner 1202 выполняли пункцию и катетеризацию внутренней яремной вены катетером Certofix Trio. Артериальный катетер (BD Arterial Cannula) устанавливали в лучевую артерию. Система для инвазивного мониторинга артериального давления подключали к монитору Drager infinity Nemomed в составе Drager Primus infinity Delta XL.

### **2.5 Анестезиологическое обеспечение**

#### **2.5.1 Методика общей анестезии**

Все пациенты прооперированы в условиях общей комбинированной анестезии. После проведения индукции в анестезию: пропофола 1,5-2 мг/кг, фентанила 2-3 мкг/кг и рокурония бромидом в дозировке 0,6 мг/кг, выполняли интубацию трахеи. Искусственную вентиляцию легких проводили в режиме VCV, дыхательный объем составлял 6-7 мл\*кг идеальной массы тела, частота дыхательных движений корректировалась по парциальному давлению углекислого газа на выдохе в пределах 35-45 мм.рт.ст., положительное давление конца выдоха устанавливали 6-7 мм вод.ст.

По завершению операции, все пациенты были экстубированы непосредственно в операционной и транспортированы в отделение реанимации.

### **2.5.2 Эпидуральная анестезия**

Эпидуральную анестезию использовали как компонент сочетанной анестезии. Эпидуральную анестезию осуществляли в условиях операционной, в положении пациентов на боку, после трехкратной обработки места вкола раствором антисептика, путем пункции иглой 18G эпидурального пространства на уровне Th7-Th9. Идентификацию эпидурального пространства проводили при помощи теста «утраты сопротивления». Катетер заводили краниально в эпидуральное пространство на глубину 3-4 см. К нему присоединялся антибактериальный фильтр. После отрицательной тест-дозы (2,0 мл 2% раствора лидокаина) начинали инфузию 0,2% раствора ропивакаина со скоростью 6–10 мл/ч с начала операции.

### **2.5.3 Внутривенная инфузия лидокаина**

Внутривенную инфузию лидокаина использовали как компонент интраоперационной анестезии. В 3-й (n=40) группе применяли внутривенную инфузию лидокаина. Перед началом операции, в индукцию анестезии вводили 1 мг/кг болюсно, с дальнейшей постоянной инфузией со скоростью 1-1,5 мг/кг/ч. шприцевым инфузоматом.

## **2.6 Методы послеоперационного обезболивания**

### **2.6.1 Эпидуральная анальгезия**

В послеоперационном периоде эпидуральную инфузию 0,2% раствора ропивакаина проводили со скоростью 6-8 мл/ч.

### **2.6.2 Внутривенная инфузия лидокаина**

В послеоперационном периоде инфузию лидокаина проводили со скоростью 1,0 мг/кг/ч.

### **2.6.3 Блокада влагалища прямой мышцы живота**

В качестве послеоперационного обезболивания применяли продленную билатеральную блокаду влагалища прямых мышц живота. Катетеры устанавливали под визуальным контролем на протяжении всего пространства влагалища прямых мышц живота с обеих сторон в конце оперативного вмешательства совместно с хирургами. При поступлении в отделение реанимации начинали инфузию 0,2% раствора ропивакаина со скоростью 10–12 мл/ч.

### **2.6.4 Наркотические анальгетики**

Наркотические анальгетики (трамадол 100 мг внутривенно) применяли в послеоперационном периоде при интенсивности боли более 4 см по визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

### **2.7 Оценка интенсивности болевого синдрома**

Оценку интенсивности послеоперационного болевого синдрома проводили при помощи визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) (см. Приложение А). Фиксировали показатели интенсивности болевого синдрома в покое и при активизации пациентов, непосредственно при поступлении в отделение реанимации, через 8, 16 и 24 часа после операции.

### **2.8 Оценка газового состава крови**

1. Исследование показателей кислотно-основной системы, электролитов, газового состава крови, глюкозы, лактата выполняли на газоанализаторе фирмы RADIOMETR ABL800 FLEX (Дания).

### **2.9 Оценка показателей сердечно-сосудистой системы**

В послеоперационном периоде всем пациентам осуществляли регистрацию частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического и диастолического артериального давления, среднего артериального давления (САД),

пульсоксиметрию, ЭКГ при помощи полифункционального монитора Drager Primus infinity Delta XL с модулем Drager infinity Nemomed (Германия).

### **2.10 Метод определения перистальтики кишечника**

С целью определения сроков восстановления перистальтики кишечника через 8, 16 и 24 часа после проведенного оперативного вмешательства, с помощью аппарата УЗИ Siemens ACUSON S2000, мы фиксировали в 4-х квадрантах на передней поверхности брюшной стенки наличие перистальтической волны. Фиксировали также время отхождения газов, первого стула, начала энтерального питания, частоту развития гастростаза

### **2.11 Послеоперационный делирий**

Послеоперационный делирий оценивали по шкале- Метод оценки спутанности сознания в отделении реанимации и интенсивной терапии (CAM-ICU - Confusion Assessment Method-Intensive Care Unit) и шкале возбуждения-седации Ричмонда (RASS -Richmond Agitation-Sedation Scale).

### **2.12 Методы клинического и биохимического исследования крови**

#### **2.12.1 Общеклинический и биохимический анализы крови**

Показатели общеклинического анализа крови исследовали на анализаторе Sysmex XN 1000 (Япония). Определение показателей биохимического состава крови (общий белок, альбумин, аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза, общий билирубин, прямой билирубин, креатинин, мочевины) проводили на аппарате Beckman-Coulter AU- 480 (США).

Оценивали коагулограмму (активированное частичное тромбопластиновое время, протромбиновое время, международное нормированное отношение и фибриноген) на аппарате ACL TOP 500 CTS Instrumentation Laboratory (Australia).

### **2.12.2 Оценка концентрации лидокаина**

Определение содержания лидокаина в плазме крови выполнялось сразу после болюсного введения и через 24 ч после окончания операции при помощи аппаратов Agilent Technologies 6850 Series 5973 Network и Хроматек Кристал 5000.1.

## **2.13 Оценка показателей клеточного иммунитета**

### **2.13.1 Определение количества Т-клеток**

Взятие крови для оценки содержания иммунокомпетентных клеток: CD3+, CD4+ и CD8+ производили утром в день операции (1-й этап), через 90 мин после начала операции (2-й этап), сразу после окончания операции (3-й этап), затем — в 1-е (4-й этап), 2-е (5-й этап), 3-тьи (6-й этап) и 8-е (7-й этап) сутки послеоперационного периода. Иммунорегуляторный индекс определяли путем расчета соотношения Т-клеток CD4+ и CD8+. Оценку количества Т-клеток периферической крови проводили на основании стандартной реакции прямой иммунофлуоресценции с использованием прямых флуорохромных конъюгатов. В работе использованы коммерческие моноклональные антитела (Becton Dickinson). Проточно-цитометрическая детекция клеток выполнена на проточных цитофлуориметрах FACScan и FACS Calibur, Becton Dickinson.

### **2.13.2 Определение содержания цитокинов**

Определение содержания цитокинов: интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерферона- $\gamma$  (INF $\gamma$ ) и фактора некроза опухоли-альфа (ФНО- $\alpha$ ), в сыворотке крови выполнялось при помощи ИФА-тест систем ООО "Цитокин" (СПб). Забор крови для исследований производили за сутки до операции (1-й этап) и в 1-е (2-й этап), 3-тьи (3-й этап) и 9-е (4-й этап) сутки послеоперационного периода. Образцы крови собирали в пробирки с ЭДТА и центрифугировали в течение 10 мин при 4°C сразу после забора. Все исследования проводились в день взятия крови.

## 2.14 Статистическая обработка

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Все накопленные данные были скорректированы и переведены в электронные таблицы Microsoft Office Excel 2016. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics v.26 (разработчик - IBM Corporation). Все полученные результаты выражали в виде средних значений и стандартного отклонения ( $M \pm SD$ ), либо медианы с межквартильным размахом ( $Me (IQR)$ ). С целью проверки соответствия нормальному распределению использовался критерий Шапиро-Уилка или критерий Колмогорова-Смирнова. Учитывая характер распределения, использовали непараметрические методы статистического анализа U-критерий Манна-Уитни, с установлением уровня значимости  $p \leq 0,05$ . При нормальном распределении данных сравнение проводилось с помощью t- критерия Стьюдента. Сравнение номинальных данных проводилось при помощи критерия  $\chi^2$  Пирсона. В случае анализа четырехпольных таблиц при ожидаемом явлении хотя бы в одной ячейке менее 10, нами рассчитывался критерий  $\chi^2$  с поправкой Йейтса, позволяющей уменьшить вероятность ошибки первого типа. В тех случаях, когда предполагаемое число наблюдений в любой из ячеек четырехпольной таблицы было менее 5, для оценки номинальных переменных использовался точный критерий Фишера.

### ГЛАВА 3

## СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ БЛОКАДЫ ВЛАГАЛИЩА ПРЯМЫХ МЫШЦ ЖИВОТА И ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

С целью оценки эффективности послеоперационного обезболивания, после крупных абдоминальных операций исследовано 80 пациентов, разделенных на две сопоставимые группы. Для послеоперационного обезболивания у пациентов 1-й группы ( $n = 40$ ) использовали эпидуральную анальгезию, у пациентов 2-й группы ( $n = 40$ ) применяли блокаду влагалища прямых мышц живота.

### 3.1 Сравнительная оценка интенсивности боли в послеоперационном периоде

При сравнении уровня боли в покое между группами были получены различия непосредственно сразу после операции (первая группа - 1,0 [1,0–2,0] см по ВАШ и 2-я группа - 3,0 [2,0–3,0] см по ВАШ,  $p < 0,001$ , через 8 часов (первая группа - 1,0 [1,0–2,0] см по ВАШ и 2-я группа - 2,5 [2,0–3,0] см по ВАШ,  $p < 0,001$  и через 16 часов после операции – 1-я группа - 2,0 [1,0–2,0] см по ВАШ и 2-я группа - 2,5 [2,0–3,0] см по ВАШ,  $p = 0,001$ ). В периоде через 24 часа после оперативного вмешательства в состоянии покоя статистически значимых различий в показателях интенсивности боли не наблюдалось ( $p = 0,061$ ). Результаты представлены в таблице 5.

При сравнении уровня боли при активизации между группами были получены статистически значимые различия. Через 8 часов после операции уровень боли при активизации составили в первой группе - 2,5 [2,0–3,0] см по ВАШ, в 2-й группе - 3,5 [2,5–4,0] см по ВАШ ( $p = 0,018$ ). Через 16 часов после оперативного вмешательства уровни болевых ощущений составили 2,5 [2,0–3,0] см по ВАШ и 3,0 [2,0–4,0] см по ВАШ соответственно ( $p = 0,022$ ). Через 24 часа после

операции уровень боли в группах статистически не различался ( $p=0,138$ ). Данные представлены в таблице 6.

Таблица 5 - Оценка интенсивности болевого синдрома в покое по ВАШ см (Me [Q1-Q3])

Этапы исследования	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	p
Сразу после операции	1,0 [1,0-2,0]	3,0 [2,0-3,0]	<0,001*
Через 8 ч	1,0 [1,0-2,0]	2,5 [2,0-3,0]	<0,001*
Через 16 ч	2,0 [1,0-2,0]	2,5 [2,0-3,0]	0,001*
Через 24 ч	1,0 [1,0-2,0]	2,0 [2,0-3,0]	0,061

\*- U-критерий Манна-Уитни, различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Таблица 6 - Оценка интенсивности болевого синдрома при активизации по ВАШ (Me [Q1-Q3])

Этапы исследования	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	p
Через 8 ч	2,5 [2,0-3,0]	3,5 [2,5-4,0]	<0,018*
Через 16 ч	2,5 [2,0-3,0]	3,0 [2,0-4,0]	0,022*
Через 24 ч	2,0 [2,0-3,0]	3,0 [2,0-4,0]	0,138

\*- U-критерий Манна-Уитни, различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Частота применения дополнительной анальгезии опиоидами составляла в 1-й группе 12,5% (n=5), в 2-й группе - 35% (n=14). Полученные данные имели статистически значимые различия (95% ДИ: 3,769 (1,205-11,789), p=0,034).

A. Krige et al. (2022) в своём исследовании показали, что интенсивность болевого синдрома при активизации через 24 часа была значительно ниже в группе с эпидуральной анальгезией по сравнению с группой с блокадой влагалища прямых мышц живота. Также интенсивность болевого синдрома в покое через 6 и 12 часов была ниже в группе с эпидуральной анальгезией по сравнению с группой блокады влагалища прямых мышц живота, что соответствовало данным нашего исследования. Однако через 72 часа интенсивность болевого синдрома в покое была значительно ниже в группе блокады влагалища прямых мышц живота в сравнении с эпидуральной анальгезией.

H. Yassin et al. (2017) показали статистически значимо низкие показатели интенсивности боли в группе с эпидуральной анальгезией по сравнению с группой блокады влагалища прямых мышц живота, но также и значительно меньшее применение дополнительной анальгезии опиоидами, что тоже соответствовало нашему исследованию.

В другом исследовании J. Hausken et al. (2019) получили результаты, свидетельствующие о том, что блокада влагалища прямых мышц живота совместно с контролируемой пациентом анальгезией оксикодоном имела такую же анальгетическую эффективность, как и эпидуральная анальгезия у пациентов после операций по трансплантации поджелудочной железы. Однако в этом исследовании авторы использовали болюсное введение раствора местного анестетика каждые 4 ч, в отличие от нашего исследования, где раствор вводили непрерывной инфузией. Также в данном исследовании было высказано предположение о том, что применение значительно большего количества дополнительных опиоидов в группе с блокадой влагалища прямых мышц живота связано с висцеральным компонентом боли, который не купируется блокадой влагалища прямых мышц живота.

Таким образом, при применении блокады влагалища прямых мышц живота с целью послеоперационного обезболивания, были получены статистически значимые различия в показателях уровня болевого синдрома в покое и при активизации через 8 и 16 часов после операции, а также значимо чаще требовалась дополнительная анальгезия опиоидами, по сравнению с эпидуральной анальгезией.

### 3.2 Оценка гемодинамических показателей

При сравнении средних значений ЧСС между группами с эпидуральной анальгезией и блокадой влагалища прямых мышц живота с помощью t-критерия Стьюдента не было получено статистически значимых различий в период сразу после оперативного вмешательства, через 12 часов и через 24 часа после операции. Данные представлены в таблице 7.

Таблица 7 - Сравнение показателей частоты сердечных сокращений (уд. /мин) между группами (M±SD)

Этапы исследования после операции	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	P
Сразу после операции	75,6±0,9	76,5±1,2	0,569
Через 12 часов	77,9±1,2	76,6±0,8	0,362
Через 24 часа	80,3±1,3	75,8±2,2	0,116

\* – p < 0,05 при сравнении показателей между группами (t- критерий Стьюдента).

При сравнении средних значений САД между группами сразу после операции получены статистически значимые различия (p=0,021), в 1-й группе составили 78,8±0,6 мм.рт.ст., в 2-й - 80,1±0,5 мм.рт.ст. При сравнении САД после операции показатели составили через 12 часов в 1-й группе - 66,7±0,8 мм.рт.ст., во

2-й группе -  $79,1 \pm 0,4$  мм.рт.ст. Полученные результаты различались статистически значимо ( $p=0,001$ ). Показатели САД через 24 часа после операции в 1-й группе составляли  $75,8 \pm 0,5$  мм.рт.ст., в 2-й группе -  $80,0 \pm 0,2$  мм.рт.ст., полученные результаты статистически значимо различались ( $p=0,001$ ). Результаты представлены в таблице 8.

Таблица 8 - Сравнение межгрупповых показателей среднего артериального давления, мм.рт.ст. ( $M \pm SD$ )

Этапы исследования	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	p
Сразу после операции	$78,8 \pm 0,6$	$80,1 \pm 0,5$	0,021*
Через 12 часов после операции	$66,7 \pm 0,8$	$79,1 \pm 0,4$	0,001*
Через 24 часа после операции	$75,8 \pm 0,5$	$80,0 \pm 0,2$	0,001*

\* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей между группами (t- критерий Стьюдента).

При сравнении частоты использования вазопрессорной поддержки норадреналином в зависимости от метода периоперационной анальгезии были получены статистически значимые различия ( $p=0,006$ ). Шансы развития артериальной гипотонии, требующей коррекции инфузией норадреналином, при использовании эпидуральной блокады увеличивались в 8,130 раз (95% ДИ: 1,686–40,000). Данные представлены в таблице 9.

При сравнении частоты развития ортостатических реакций при эпидуральной блокаде и блокаде влагалища прямых мышц живота были получены статистически значимые различия ( $p=0,029$ ). Шансы развития ортостатических реакций увеличивались у пациентов с эпидуральной блокадой в 9,709 раз (95% ДИ: [1,157–83,333]). Данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 - Частота применения вазопрессорной поддержки и ортостатических реакций

Вазопрессорная поддержка и ортостатические реакции	1-я группа (n=40) Абс. (%)	2-я группа (n=40) Абс. (%)	p	ОШ; 95% ДИ
Норадреналин	12 (30)	2 (5,0)	0,006*	8,1; [1,686-40,000]
Ортостатическая реакция	8 (20)	1 (2,5)	0,029*	9,709; [1,157-83,333]

\*- точный критерий Фишера, различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

По мнению ряда авторов [Akter N. et al., 2021; Groen J.V. et. al., 2019; Kulemann B. et. al., 2017] применение эпидуральной анальгезии сопряжено с гемодинамическими нарушениями, в частности с артериальной гипотонией, нередко требующей инфузии вазоактивных препаратов. Также для коррекции артериального давления проводится чрезмерная инфузионная терапия, которая может способствовать отёку кишечника, что может приводить к несостоятельности анастомозов и влиять на исходы после больших абдоминальных вмешательств

В мета-анализе J.V. Groen et al. (2019), который включал в себя анализ 25089 пациентов с панкреато-дуоденальной резекцией, из которых 3010 пациентам в качестве послеоперационного обезболивания, применялась эпидуральная анальгезия, сообщается о 28,5 % частоте возникновения артериальной гипотонии. Полученные в нашем исследовании данные среднего артериального давления также подтверждают, что в группе с эпидуральной анальгезией показатели САД были статистически ниже, чем в группе с блокадой влагалища прямых мышц живота.

Ранняя мобилизация пациентов после крупных абдоминальных операций остается ключевым элементом в профилактике легочных и тромбоземболических

осложнений. Однако послеоперационные ортостатические реакции, характеризующиеся симптомами головокружения, тошноты и артериальной гипотонии являются распространенной клинической проблемой [Iwata Y. et al., 2012]. В ряде исследований сообщается, что у пациентов, которым применялась эпидуральная анальгезия в послеоперационном периоде, чаще отмечалась ортостатическая гипотония, а также значительно чаще применялись вазопрессоры и инфузионная терапия [Crettenand F. et al., 2023; Gramigni E. et al., 2013].

Таким образом, установлено, что в группе с использованием блокады влагалища прямых мышц живота, с целью послеоперационного обезболивания, были статистически значимые различия в показателях среднего артериального давления непосредственно после операции через 12 и 24 часа после операции, а также значимо реже требовалась вазопрессорная поддержка и реже наблюдались ортостатические реакции по сравнению с группой эпидурального обезболивания.

### **3.3 Влияние методов анальгезии на восстановление функции кишечника**

При сравнении медиан времени начала отхождения газов, первого стула и начала энтерального питания между группами с эпидуральной анальгезией и блокадой влагалища прямых мышц живота были получены значимые различия. Так, отхождение газов наблюдалось в 1-й группе раньше – через 28,0 [24,0-33,0] часов против 31,0 [29,0-34,0] часов,  $p=0,016$ ). Отхождение первого стула также наблюдалось раньше в группе эпидуральной анальгезии через 38,0 [32,0-44,0] часов, в группе блокады влагалища прямых мышц живота через 46,5 [44,0-49,0] часов,  $p=0,001$ ). Энтеральное питание начинали значимо раньше в 1-й группе по сравнению со 2-й группой - 8,0 [8,0-9,0] часов и 9,0 [8,0-10,0] часов соответственно,  $p=0,046$ ). Данные представлены в таблице 10.

Таблица 10 - Сравнение времени начала отхождения газов, первого стула и начала энтерального питания, ч. (Me [Q1-Q3])

Функции кишечника	1-я группа (n=40)	2-я группа (n=40)	p
Отхождение газов	28,0 [24,0-33,0]	31,0 [29,0-34,0]	0,016*
Отхождение первого стула	38,0 [32,0-44,0]	46,5 [44,0-49,0]	0,001*
Начало энтерального питания	8,0 [8,0-9,0]	9,0 [8,0-10,0]	0,046*

\*- U-критерий Манна-Уитни, различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

При сравнении частоты появления перистальтической волны при ультразвуковом исследовании через 8 часов после оперативного вмешательства между группами эпидуральной анальгезии и блокады влагалища прямых мышц живота не было получено статистически значимых различий ( $p=0,378$ ).

Были получены значимые различия при сравнении частоты появления перистальтической волны при ультразвуковом исследовании через 16 часов после операции ( $p=0,022$ ). Шансы появления перистальтической волны в группе с эпидуральной анальгезией увеличивались в 3,4 раза (95% ДИ: 1,2–10,0).

При сравнении частоты появления перистальтической волны при ультразвуковом исследовании через 24 часа после оперативного вмешательства между группами также было получено статистически значимое различие ( $p=0,017$ ). Шансы появления перистальтической волны в группе с эпидуральной анальгезией увеличивались в 3,3 раза (95% ДИ: 1,2–8,8). Данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 - Появление перистальтической волны при ультразвуковом исследовании

Этапы исследования	1-я группа (n=40) Абс. (%)	2-я группа (n=40) Абс. (%)	p	ОШ; 95% ДИ
Через 8 часов	9 [22,5]	2 [12,5]	0,0378	2,0; 0,6-6,7
Через 16 часов	15 [37,5]	6 [15,0]	0,022*	3,4; 1,2-10,0
Через 24 часа	32 [80,0]	22 [55,0]	0,017*	3,3; 1,2-8,8

\*- хи-квадрат Пирсона, различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Эпидуральная анальгезия может способствовать более быстрому восстановлению моторики желудочно-кишечного тракта за счёт различных механизмов, включая снижение дозы опиоидов, блокаду симпатической иннервации кишечника, создавая относительное преобладание парасимпатической иннервации и прямое системное действие местных анестетиков [Guay J., Nishimori M., Kopp S.L., 2016]. В нашем исследовании пациенты, которым применялась грудная эпидуральная блокада в сравнении с группой с блокадой влагалища прямых мышц живота имели более ранние сроки восстановления перистальтики кишечника, а также время отхождения газов, первого стула и начала энтерального питания было значимо раньше, что находит подтверждение у ряда авторов [Ahn J.H., Ahn H.J., 2016; Khan S.A., Khokhar H.A., Nasr A.R., 2013].

### **3.4 Осложнения в послеоперационном периоде и длительность пребывания в ОРИТ**

При сравнении частоты развития гастростаза и делирия в послеоперационном периоде между группами не было получено значимых различий ( $p=0,755$  и  $p=0,712$  соответственно). Данные представлены в таблице 12.

Таблица 12 - Частота развития гастростаза и делирия

Осложнения	1-я группа (n=40) Абс. (%)	2-я группа (n=40) Абс. (%)	p	ОШ; 95% ДИ
Гастростаз	7 (17,5)	5 (12,5)	0,755	0,673; 0,194-2,333
Делирий	3 (7,5)	5 (12,5)	0,712	1,762; 0,392-7,929

При сравнении медиан длительности пребывания в отделении реанимации в послеоперационном периоде между группами не было получено значимых различий (первая группа 2,0 [2,0–3,0] суток, третья группа 2,0 [2,0–3,0] суток,  $p=0,238$ ).

Выбор метода послеоперационного обезбоживания так или иначе влияет на развитие послеоперационных осложнений, длительность нахождения в отделении реанимации, продолжительность госпитализации и внутригоспитальную летальность, что, несомненно, ассоциировано с величиной затрат на лечение [Конторев К.В., Здзитовецкий Д.Э., Борисов Р.Н., 2022]. В полученных нами результатах нет статистически значимых различий в частоте развития гастростаза и делирия между исследуемыми, а также в длительности пребывания в ОРИТ. Эти данные находят подтверждение у ряда авторов [Krige A. et al., 2022; Xu X. et al., 2018].

Однако S.S. Kim et al. (2019), проанализировав более 8000 пациентов после операций на поджелудочной железе, сообщают, что применение эпидуральной анальгезии в послеоперационном периоде значимо увеличивало время пребывания в отделении реанимации и время госпитализации, что отличается от данных, полученных в нашем исследовании.

При использовании эпидуральной анальгезии с целью послеоперационного обезбоживания, были получены статистически значимые различия в показателях интенсивности болевого синдрома в покое и при активизации сразу после

операции, через 8 и 16 часов после операции в сравнении с применением блокады влагалища прямых мышц живота. В группе с применением эпидуральной анальгезии статистически значимо реже требовалась дополнительная анальгезия опиоидами в сравнении с группой блокады влагалища прямых мышц живота.

У пациентов в группе с блокадой влагалища прямых мышц живота были получены статистически значимые различия в показателях САД сразу после операции, через 12 и 24 часа после операции, а также значимо реже требовалась вазопрессорная поддержка и реже наблюдались ортостатические реакции при сравнении с группой эпидурального обезболивания. При применении эпидуральной анальгезии мы наблюдали более раннее начало энтерального питания, время отхождения газов и первого стула, а также раннее восстановление перистальтики кишечника в сравнении с блокадой влагалища прямых мышц живота. Однако нет достоверной разницы между исследуемыми группами в частоте развития таких осложнений, как гастростаз и делирий, а также в сроках госпитализации в отделении реанимации у пациентов, что может свидетельствовать о сопоставимости данных методов обезболивания у пациентов после обширных абдоминальных вмешательств.

## ГЛАВА 4

### СРАВНИТЕЛЬНЫЙ АНАЛИЗ ВНУТРИВЕННОЙ ИНФУЗИИ ЛИДОКАИНА И ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

С целью оценки эффективности послеоперационного обезболивания после обширных абдоминальных операций исследовано 80 пациентов, разделенных на две сопоставимые группы. Для послеоперационного обезболивания у пациентов 1-й группы ( $n = 40$ ) использовали эпидуральную анальгезию, у пациентов 3-й группы ( $n = 40$ ) применяли внутривенную инфузию лидокаина.

#### 4.1 Сравнительная оценка интенсивности боли в послеоперационном периоде

При сравнении интенсивности боли в покое между группами были получены различия непосредственно сразу после операции (первая группа 1,0 (1,0–2,0) см по ВАШ и третья группа 2,0 [2,0–4,0] см по ВАШ,  $p < 0,001$ ) и через 24 часа после операции (первая группа 1,0 [1,0–2,0] см по ВАШ и третья группа 2,0 [1,0–2,0] см по ВАШ,  $p=0,013$ ). В периодах через 8 ч. и 16 ч. после оперативного вмешательства в состоянии покоя статистически значимых различий в показателях интенсивности боли не наблюдалось ( $p=0,096$  и  $p=0,115$  соответственно). Результаты представлены в таблице 13.

При сравнении уровня боли при активизации между группами были получены статистически значимые различия. Через 8 часов после операции уровень боли при активизации составили в первой группе 3,0 [2,0–3,0] см по ВАШ, в третьей группе - 4,0 [3,0–4,0] см по ВАШ ( $p < 0,001$ ). Через 16 часов после оперативного вмешательства уровни болевых ощущений составляли 3,0 [2,0–3,0] см по ВАШ и 4,0 [3,0–4,0] см по ВАШ ( $p < 0,001$ ) соответственно. Через 24 часа после операции уровень боли в первой группе составил 2,0 [2,0–3,0] см по ВАШ, в третьей – 3,0 [2,0–3,0] см по ВАШ ( $p=0,002$ ). Данные представлены в таблице 14.

Таблица 13 - Оценка интенсивности болевого синдрома в покое по визуальной аналоговой шкале, см (Me [Q1-Q3])

Этапы исследования	1-я группа (n=40)	3-я группа (n=40)	p
Сразу после операции	1,0 [1,0-2,0]	2,0 [2,0-4,0]	<0,001*
Через 8 ч	1,0 [1,0-2,0]	2,0 [1,0-2,0]	0,096
Через 16 ч	2,0 [1,0-2,0]	2,0 [2,0-2,0]	0,115
Через 24 ч	1,0 [1,0-2,0]	2,0 [1,0-2,0]	0,013*

\*- U-критерий Манна-Уитни, различия показателей статистически значимы (p <0,05).

Таблица 14 - Оценка интенсивности болевого синдрома при активизации по ВАШ, см (Me [Q1-Q3])

Этапы исследования	1-я группа (n=40)	3-я группа (n=40)	p
Через 8 ч	3,0 [2,0-3,0]	4,0 [3,0-4,0]	<0,001*
Через 16 ч	3,0 [2,0-3,0]	4,0 [3,0-4,0]	<0,001*
Через 24 ч	2,0 [2,0-3,0]	3,0 [2,0-3,0]	0,002*

\*- U-критерий Манна-Уитни, различия показателей статистически значимы (p <0,05).

При сравнении частоты применения дополнительной анальгезии опиоидами установлено, что в 1-й группе эта величина составляла 12,5% (5 пациентов), в 3-й -

группе 25% (10 пациентов), при этом статистически значимых различий выявлено не было (95% ДИ: 2,333 (0,718-7,587),  $p=0,252$ ).

В исследовании M. Wongyingsinn et al. (2011) было показано, что периоперационное и послеоперационное внутривенное введение лидокаина обеспечивает адекватное послеоперационное обезболивание при значительном снижении потребления опиоидов после обширных абдоминальных вмешательств в сравнении с грудной эпидуральной блокадой. В нашем исследовании, несмотря на достоверные различия в показателях интенсивности болевого синдрома в покое и при активизации, общее качество обезболивания было практически аналогичным у пациентов в обеих группах, и медиана значений интенсивности боли не превышала 3,0 см по ВАШ. К тому же в подтверждение этого, потребность в дополнительном обезболивании опиоидными анальгетиками между исследуемыми группами существенно не различалась.

Таким образом, при сравнении показателей интенсивности боли в группах с применением внутривенной инфузии лидокаина и эпидуральной анальгезии получены статистически значимые различия. В группе с эпидуральной анальгезией показатели интенсивности болевого синдрома были ниже по сравнению с группой внутривенной инфузии лидокаина. Однако частота применения дополнительных анальгетиков не отличалась между группами, что свидетельствовало о сопоставимой эффективности данных методик.

#### **4.2 Оценка гемодинамических показателей**

При сравнении средних значений ЧСС между исследуемыми группами с помощью t-критерия Стьюдента в показателях сразу после операции и через 12 часов после операции достоверных различий не выявлено ( $p=0,892$  и  $p=0,810$  соответственно). При сравнении средних значений ЧСС через 24 часа после операции, которые составили в 1-й группе  $80,3 \pm 1,3$  уд. в мин. и в 3-й группе  $75,1 \pm 1,4$  уд. в мин, были установлены статистически значимые различия ( $p=0,010$ ). Данные представлены в таблице 15.

Таблица 15 - Сравнение показателей частоты сердечных сокращений между группами, уд/мин ( $M \pm SD$ )

Этапы исследования	1-я группа (n=40)	3-я группа (n=40)	P
Сразу после операции	75,6±0,9	75,3±1,1	0,892
Через 12 часов после операции	77,9±1,2	77,4±1,4	0,810
Через 24 часа после операции	80,3±1,3	75,1±1,4	0,010*

\* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей между группами (t- критерий Стьюдента).

Лидокаин оказывал умеренное воздействие на сердечно-сосудистую систему в дозах, используемых с целью обезболивания в клинической практике. Эффекты на внутрисердечную проводимость и инотропную депрессию миокарда незначительны и наблюдались только при достижении токсических концентраций в плазме [Cherobin A.C.F.P., Tavares G.T., 2020]. Некоторые работы с использованием внутривенного лидокаина продемонстрировали антивагусный эффект, способный увеличивать частоту синусового ритма [Beaussier M. et al., 2018] чем может объясняться достоверная разница в показателях ЧСС между 1-й и 3-й группами, через 24 часа после операции.

При сравнении средних значений САД между группами сразу после операции статистически значимых различий не выявлено ( $p=0,868$ ). При сравнении показателей САД через 12 часов после операции в первой группе составили  $66,7 \pm 0,8$  мм.рт.ст., в третьей группе  $74,0 \pm 0,6$  мм.рт.ст.. Полученные результаты статистически значимо различались ( $p=0,001$ ). Показатели САД через 24 часа после операции в первой группе составляли  $75,8 \pm 0,5$  мм.рт.ст., в третьей группе  $80,7 \pm 0,6$  мм.рт.ст., полученные результаты статистически значимо различались ( $p=0,001$ ). Результаты представлены в таблице 16.

Таблица 16 - Сравнение межгрупповых показателей среднего артериального давления, мм.рт.ст. ( $M \pm SD$ )

Этапы исследования	1-я группа (n=40)	3 -я группа (n=40)	p
Сразу после операции	78,8±0,6	78,9±0,5	0,868
Через 12 часов после операции	66,7±0,8	74,0±0,6	0,001*
Через 24 часа после операции	75,8±0,5	80,7±0,6	0,001*

\* –  $p < 0,05$  при сравнении показателей между группами (t- критерий Стьюдента).

Применение грудной эпидуральной анальгезии за счет симпатической блокады часто приводит к вазодилатации и снижению общего периферического сопротивления сосудов. Так в обзоре 27 клинических исследований еще Т. Callesen и С. Lund (1993) показали, что эпидуральная анальгезия оказывает отрицательное хронотропное и инотропное действие, что приводит к увеличению частоты развития артериальной гипотонии. Этот факт соответствует результатам, полученным в нашем исследовании.

Частым осложнением пролонгированной грудной эпидуральной блокады является развивающаяся артериальная гипотония, которая требует коррекции введением вазопрессоров (норадреналин или фенилэфрин) и, возможно, дополнительной инфузионной терапии [Axelrod T.M. et al., 2015].

При сравнении частоты использования вазопрессорной поддержки норадреналином в зависимости от метода периоперационной анальгезии были получены статистически значимые различия ( $p=0,044$ ). Шансы развития артериальной гипотонии, требующей коррекции инфузией норадреналина при использовании эпидуральной блокады увеличивались в 6,061 раз (95% ДИ: 1,180–31,250). Данные представлены в таблице 17.

При сравнении частоты развития ортостатических реакций в зависимости от метода периоперационной анальгезии были получены статистически значимые различия ( $p=0,029$ ). Шансы развития ортостатических реакций увеличивались у

пациентов с эпидуральной блокадой в 9,709 раз по сравнению с внутривенной инфузией лидокаина (95% ДИ: 1,157–83,333). Данные представлены в таблице 17.

Таблица 17 - Частота применения вазопрессорной поддержки и ортостатических реакций

Вазопрессорная поддержка и ортостатические реакции	1-я группа (n=40) Абс. (%)	3-я группа (n=40) Абс. (%)	p	ОШ; 95% ДИ
Норадреналин	12 (30)	3 (7,5)	0,044*	6,061; [1,180-31,250]
Ортостатическая реакция	8 (20)	1 (2,5)	0,029**	9,709; [1,157-83,333]

\*- хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса, различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

\*\* - точный критерий Фишера, различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

Послеоперационная ортостатическая артериальная гипотония сопровождается симптомами головокружения, тошноты, рвоты или потери сознания в положении сидя или стоя. Это состояние является широко известным клиническим осложнением, которое может задерживать раннюю мобилизацию, однако имеется мало данных о механизме его развития и возможных вариантах терапии [Jans Ø., Kehlet H., 2017]. Согласно данным литературы, частота ортостатической артериальной гипотонии варьирует в пределах 12–19% во время ранней послеоперационной активизации у пациентов, перенесших операции эндопротезирования тазобедренных суставов, гинекологические операции или оперативные вмешательства на молочной железе, а после абдоминальных операций частота ортостатических реакций может достигать 40% [Hanada M. et al., 2017].

К.Ж. Haines et al. (2013) в своем исследовании выявили развитие ортостатических реакций при ранней мобилизации и вертикализации у 33% пациентов с применением эпидуральной анальгезии после абдоминальных операций, что сопоставимо с результатами нашего исследования.

Таким образом, установлено, что в группе с использованием внутривенной инфузии лидокаина, с целью послеоперационного обезболивания, были статистически значимые различия в показателях ЧСС через 24 часа после операции, САД через 12 и 24 часа после операции, а также значимо реже требовалась вазопрессорная поддержка и реже наблюдались ортостатические реакции по сравнению с группой эпидурального обезболивания.

#### **4.3 Влияние методов анальгезии на восстановление функции кишечника**

При сравнении медиан времени начала отхождения газов, первого стула и начала энтерального питания не было получено значимых различий ( $p=0,203$ ,  $p=0,126$  и  $p=0,332$  соответственно). Данные представлены в таблице 18.

При сравнении частоты появления перистальтической волны при ультразвуковом исследовании через 8 часов после оперативного вмешательства между группами было получено статистически значимые различия ( $p=0,035$ ). Шансы появления перистальтической волны в группе с внутривенным введением лидокаина увеличивались в 3,1 раза (95% ДИ: 1,2–8,2).

Также были получены значимые различия при сравнении частоты появления перистальтической волны при ультразвуковом исследовании через 16 часов после операции ( $p=0,025$ ). Шансы появления перистальтической волны в группе с внутривенным введением лидокаина увеличивались в 3,1 раза (95% ДИ: 1,2–7,7).

Таблица 18 - Сравнение времени начала отхождения газов, первого стула и начала энтерального питания, часы (Me [Q1-Q3])

Функции кишечника	1-я группа (n=40)	3-я группа (n=40)	p
Отхождение газов	28,0 [24,0-33,0]	30,0 [29,0-31,0]	0,203
Отхождение первого стула	38,0 [32,0-44,0]	40,0 [38,0-44,0]	0,126
Начало энтерального питания	8,0 [8,0-9,0]	8,0 [8,0-10,0]	0,332

При сравнении частоты появления перистальтической волны при ультразвуковом исследовании через 24 часа после оперативного вмешательства между группами не было получено статистически значимых различий ( $p=1,000$ ). Данные представлены в таблице 19.

Таблица 19 - Появление перистальтической волны при ультразвуковом исследовании

Этапы исследования	1-я группа (n=40) Абс. (%)	3-я группа (n=40) Абс. (%)	p	ОШ; 95% ДИ
Через 8 часов	9 [22,5]	19 [47,5]	0,035*	3,1; 1,2-8,2
Через 16 часов	15 [37,5]	26 [65,0]	0,025*	3,1; 1,2-7,7
Через 24 часа	32 [80,0]	33 [82,5]	1,000	1,2; 0,4-3,6

\*- хи-квадрат Пирсона с поправкой на непрерывность Йейтса, различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).

В работе Е.Ю. Фелькера (2021) были получены данные, свидетельствующие о том, что у детей внутривенная инфузия лидокаина способствует раннему разрешению пареза кишечника, в том числе и после лапароскопических операций, в сравнении с пациентами, получающими системное обезболивание наркотическими анальгетиками или эпидуральную анальгезию.

В крупном мета-анализе Y. Sun et al. (2012) отмечалась значительная разница во времени отхождения первых газов и стула у пациентов, которым применялась внутривенная инфузия лидокаин, в сравнении с группами плацебо. Также в мета-анализе 21 исследований, включающих внутривенное введение лидокаина в сравнении с эпидуральной анальгезией, у пациентов после крупных абдоминальных операций, показатели характеризующие сроки восстановления функции кишечника были сопоставимы [Marret E. et al., 2008].

Полученные в нашем исследовании показатели времени отхождения газов и первого стула в послеоперационном периоде, подтверждают данные исследования, а показатели частоты появления перистальтической волны в нашем исследовании значительно больше в группе с внутривенной инфузией лидокаина, чем в группе с эпидуральной блокадой, что также подтверждает положительный эффект лидокаина на восстановление функции кишечника.

Таким образом, внутривенная инфузия лидокаина способствовала более раннему восстановлению функции кишечника в сравнении с пациентами, получавшими эпидуральную блокаду.

#### **4.4 Осложнения в послеоперационном периоде и длительность пребывания в ОРИТ**

При сравнении частоты развития гастростаза и делирия в послеоперационном периоде между группами не было получено значимых различий ( $p=0,781$  и  $p=1,000$  соответственно). Данные представлены в таблице 20.

Таблица 20 - Частота развития гастростаза и делирия

Осложнения	1-я группа (n=40) Абс. (%)	3-я группа (n=40) Абс. (%)	p	ОШ; 95% ДИ
Гастростаз	7 (17,5)	9 (22,5)	0,781	1,369; 0,454-4,123
Делирий	3 (7,5)	4 (10,0)	1,000	1,370; 0,286-6,559

При сравнении медиан длительности пребывания в отделении реанимации в послеоперационном периоде между группами не было получено значимых различий (первая группа 2,0 (2,0–3,0) суток вторая группа 2,0 (2,0–4,0) суток,  $p=0,579$ ).

Важной проблемой в лечении больных, перенесших обширные абдоминальные операции, наряду с выбором адекватного метода анальгезии, является восстановление моторно-эвакуаторной функции желудка и кишечника. Частым осложнением после крупных абдоминальных операций является гастростаз. Причина гастростаза многофакторная, и включает в себя интраоперационную травму богатой рецепторами брюшины, повышение тонуса симпатической нервной системы с выбросом в кровь большого количества катехоламинов. Частота данного осложнения варьирует от 17,5% до 77% [Соловьев И. А. Колунов А.В., 2013].

В нашем исследовании частота развития гастростаза наблюдалась в 17,5% и 22,5% в 1-ой и 2 -ой группах соответственно. Данные показатели не превышают частоту встречаемости этого осложнения у ряда авторов и подтверждают, что системное применение лидокаина также сопоставимый метод в профилактике гастростаза, как и эпидуральная анальгезия [Weibel S. et al., 2016. Kranke P. et al., 2015].

Таким образом, нет достоверной разницы между исследуемыми группами в частоте развития таких осложнений, как гастростаз и делирий, а также в сроках госпитализации в отделении реанимации, что возможно связано со своевременным

и адекватным купированием болевого синдрома, ранней активизацией пациентов, способствующих в том числе и профилактике различных осложнений.

При использовании внутривенной инфузии лидокаина с целью послеоперационного обезболивания, были получены статистически значимые различия в показателях ЧСС через 24 часа после операции, САД через 12 и 24 часа после операции, а также значимо реже требовалась вазопрессорная поддержка и реже наблюдались ортостатические реакции при сравнении с группой эпидурального обезболивания. При сравнении показателей интенсивности боли в группах с применением внутривенной инфузии лидокаина и эпидуральной анальгезии получены статистически значимые различия. Однако частота применения дополнительных анальгетиков не отличалась между группами, что свидетельствовало о сопоставимой эффективности данных методик. Внутривенная инфузия лидокаина способствовала более раннему восстановлению функции кишечника в сравнении с эпидуральной анальгезией. Внутривенная инфузия лидокаина и эпидуральная анальгезия сопоставимые методы послеоперационного обезболивания: нет достоверной разницы между исследуемыми группами в частоте развития таких осложнений, как гастростаз и делирий, а также в сроках госпитализации в отделении реанимации у пациентов.

## ГЛАВА 5

### ВЛИЯНИЕ ЭПИДУРАЛЬНОЙ БЛОКАДЫ НА НЕКОТОРЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ ИММУНИТЕТА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

С целью оценки влияния эпидуральной блокады как компонента анестезиологического обеспечения на показатели клеточного иммунитета обследован 51 пациент, перенесший операцию по поводу злокачественного новообразования желудка.

#### 5.1 Влияние эпидуральной анестезии на содержание субпопуляций Т-лимфоцитов

Перед проведением анестезии содержание субпопуляций Т-лимфоцитов: CD3+, CD4+ и CD8<sup>+</sup> между группами достоверно не различалось.

В обеих группах через 90 мин после начала операции и непосредственно по ее окончании, по сравнению с исходными показателями, содержание клеток CD3+, CD4+ снижалось, при этом указанные показатели в 1-й группе были несколько выше, чем во 2-й группе, но их значения не достигали статистической значимости.

В 1-е сутки после операции показатели CD3+ в обеих группах не отличались от исходных, содержание CD4+ было ниже по сравнению с исходными данными, при этом уровень CD4+ в 1-й группе был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше по сравнению со 2-й группой. На 2-е и 3-ьи сутки послеоперационного периода в обеих группах было выявлено значимое ( $p < 0,05$ ) снижение содержания Т-клеток CD3+, CD4+ по сравнению с исходными показателями. При сравнении содержания Т-клеток оказалось, что в 2-й группе снижение Т-клеток CD3+, CD4+ было более выражено ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 1-й группой (рисунок 2, рисунок 3).

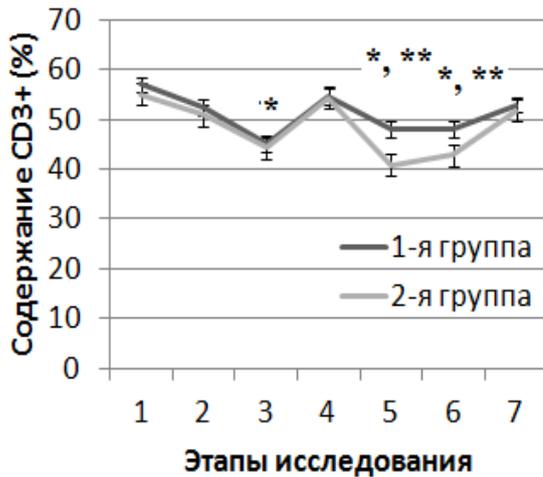


Рисунок 2 - Динамика изменений содержания Т-клеток CD3+ в периоперационном периоде

1-я группа – эпидуральная анальгезия, 2-я группа – внутривенное введение анальгетиков. Этапы исследования: 1 - перед анестезией; 2 — через 90 мин после начала операции; 3 - сразу после окончания операции; 4 - 1 е сутки; 5 - 2-е сутки; 6 - 3 е сутки; 7 - 9 е сутки послеоперационного периода. \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными, \*\* -  $p < 0,05$  - по сравнению со 2-й группой.

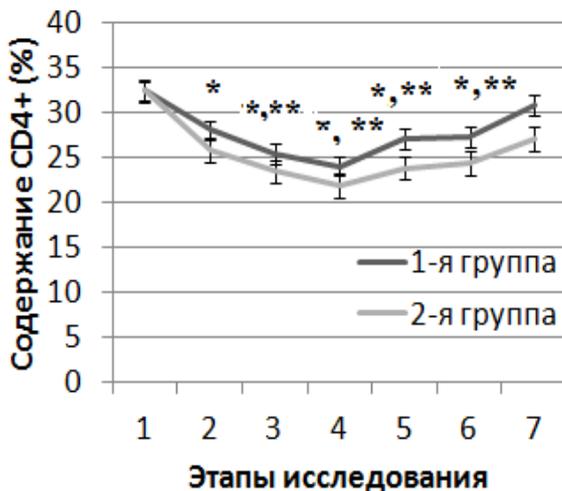


Рисунок 3 - Динамика изменений содержания Т-клеток CD4+ в периоперационном периоде

1-я группа – эпидуральная анальгезия, 2-я группа – внутривенное введение анальгетиков. Этапы исследования: 1 - перед анестезией; 2 — через 90 мин после начала операции; 3 - сразу после окончания операции; 4 - 1 е сутки; 5 - 2-е сутки; 6 - 3 е сутки; 7 - 9 е сутки послеоперационного периода. \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными, \*\* -  $p < 0,05$  - по сравнению со 2-й группой.

Изменения содержания CD8<sup>+</sup> (рисунок 4) в период наблюдения между исследуемыми группами не были статистически значимыми.

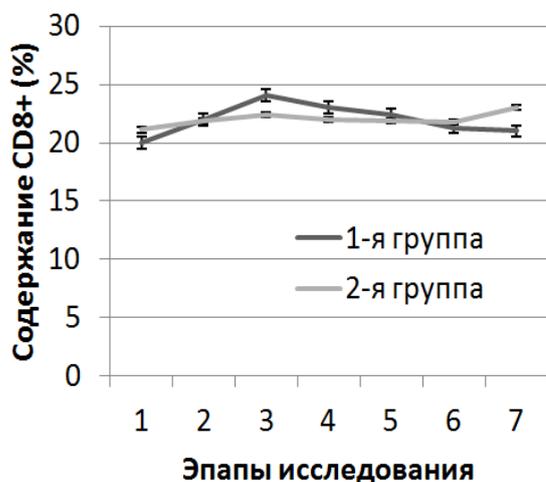


Рисунок 4 - Динамика изменений содержания Т-клеток CD8<sup>+</sup> в периоперационном периоде

1-я группа – эпидуральная анальгезия, 2-я группа – внутривенное введение анальгетиков. Этапы исследования: 1 - перед анестезией; 2 — через 90 мин после начала операции; 3 - сразу после окончания операции; 4 - 1 е сутки; 5 - 2-е сутки; 6 - 3 е сутки; 7 - 9 е сутки послеоперационного периода.

На первых трех этапах исследования иммунорегуляторный индекс снижался по сравнению с исходными данными без статистической разницы между группами. Максимальное снижение иммунорегуляторного индекса было отмечено в 1-е сутки послеоперационного периода. На 2-е и 3-тьи сутки в 1-й группе иммунорегуляторный индекс прогрессивно увеличивался, тогда как во 2-й группе этот показатель оказался значимо ( $p < 0,05$ ) ниже. К 9-м суткам послеоперационного периода иммунорегуляторный индекс не достигал исходных значений и достоверно ( $p < 0,05$ ) отличался от величины в 1-й группе (рисунок 5).

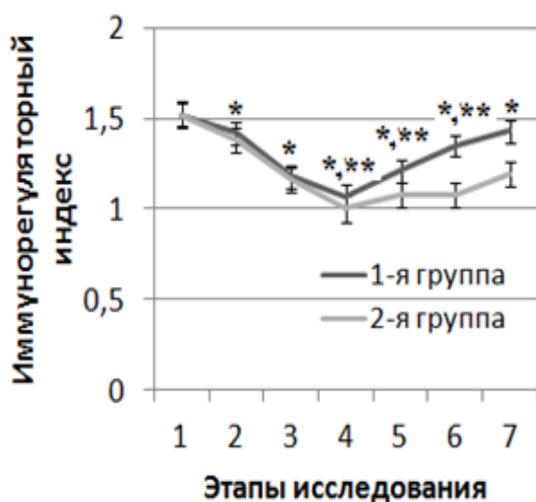


Рисунок 5 - Динамика изменений иммунорегуляторного индекса в периоперационном периоде

1-я группа – эпидуральная анальгезия, 2-я группа – внутривенное введение анальгетиков. Этапы исследования: 1 - перед анестезией; 2 — через 90 мин после начала операции; 3 - сразу после окончания операции; 4 - 1 е сутки; 5 - 2-е сутки; 6 - 3 е сутки; 7 - 9 е сутки послеоперационного периода. \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными, \*\* -  $p < 0,05$  - по сравнению со 2-й группой.

Восстановление уровня Т-клеток, близкого к исходным показателям, происходило к 9-ым суткам послеоперационного периода.

В нашем исследовании уровни Т-клеток CD3+, CD4+ и иммунорегуляторного индекса достоверно снижались на 2-е и 3-и сутки послеоперационного периода, причем содержание Т-клеток при эпидуральной анальгезии было существенно выше, чем в группе, где использовалось системное введение анальгетиков, что согласуется с результатами исследований других авторов [Wang L. et al., 2019].

Выявленная разница обусловлена тем, что периоперационное введение опиоидов способствует иммуносупрессии, а ЭА предотвращает эти нарушения за счет снижения периоперационных реакций на стресс [Loening F. et al., 2022; Pesco J. et al., 2021].

Согласно клонально-селекционной теории иммунитета Ф. Бернета (F. Burnet) существует «иммунный надзор» - механизм распознавания и уничтожения

опухолевых клеток для предупреждения развития злокачественных новообразований, в котором существенная роль принадлежит натуральным киллерам и Т-лимфоцитам, в частности, CD3+, CD4+ и CD8+ [Спикетт Г., 2022.; Зверев В.В. с соавт., 2018]. Стресс, обусловленный хирургическим вмешательством, интраоперационной травмой, влиянием анестетиков, болевым синдромом после операции, способствует иммуносупрессии [Wang L. et al., 2019; Sekandarzad M.W. et al., 2017].

Во время операции и сразу по ее окончании в обеих группах Т-лимфоциты CD3+, CD4+ снижались, что указывало на снижение активности клеточного иммунитета в ответ на оперативное вмешательство. В дальнейшем в 1-е сутки послеоперационного периода отмечался рост CD3+ Т-лимфоцитов. Также как и в работе А.А. Казанина и соавт. (2022) между исследуемыми группами нами не выявлено статистически значимых различий по содержанию Т-лимфоцитов CD8+.

На фоне ЭА иммунорегуляторный индекс имел выраженную тенденцию к росту и нормализации к 9-м суткам послеоперационного периода. При использовании опиатов этот показатель был существенно ниже, что может свидетельствовать о состоянии, связанном с иммунодефицитом [Aiello A. et al., 2019].

Известно, что цитокины способны регулировать процессы пролиферации, дифференцировки, функционирования, апоптоза клеток и могут оказывать про- или противоонкогенное действие [Матвеева Л.В., Мосина Л.М. 2012].

Таким образом, уровни Т-клеток CD3+, CD4+ и иммунорегуляторного индекса достоверно снижались на 2-е и 3-и сутки послеоперационного периода, причем содержание Т-клеток на фоне эпидуральной анальгезии было существенно выше, чем в группе, где использовалось системное введение анальгетиков.

## **5.2 Влияние эпидуральной анестезии на уровень интерлейкинов**

Перед анестезией и операцией уровни ИЛ-4 достоверно между группами не различались ( $p > 0,05$ ). В послеоперационном периоде в обеих группах изменение

содержания ИЛ-4 в крови имели аналогичную направленность: в первые и в третьи сутки послеоперационного периода уровни цитокинов достоверно возрастали. При этом во второй группе уровни ИЛ-4 были достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, чем в первой группе. На 9-е сутки послеоперационного периода показатели возвращались к исходным значениям (рисунок 6).

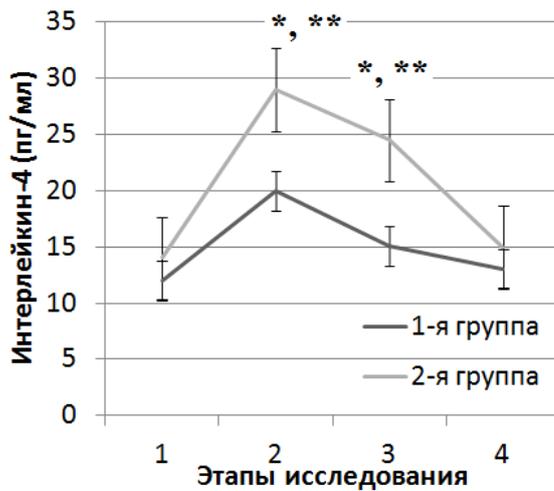


Рисунок 6 - Изменение содержание ИЛ-4 в послеоперационном периоде

1-я группа – эпидуральная анальгезия, 2-я группа – внутривенное введение анальгетиков. Этапы исследования: 1 - перед анестезией; 2 — 1 е сутки; 3 - 3 е сутки; 4 — 9-е сутки послеоперационного периода. \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными, \*\* -  $p < 0,05$  - по сравнению со 2-й группой.

Уровень противовоспалительного цитокина ИЛ-10 в 1-й группе значимо ( $p < 0,05$ ) превышал дооперационные показатели на всех этапах исследования с максимальными значениями на третьи сутки после операции: с исходных 3,8 пг/мл до 16,7 пг/мл ( $p < 0,05$ ). На 9-е сутки показатель снижался, но, тем не менее, оставался выше ( $p < 0,05$ ) по сравнению с исходными данными. Во второй группе в первые сутки отмечалось некоторое снижение значений ИЛ-10, с подъемом на 3-и сутки после операции с последующим снижением, приближаясь к исходным данным (рисунок 7).

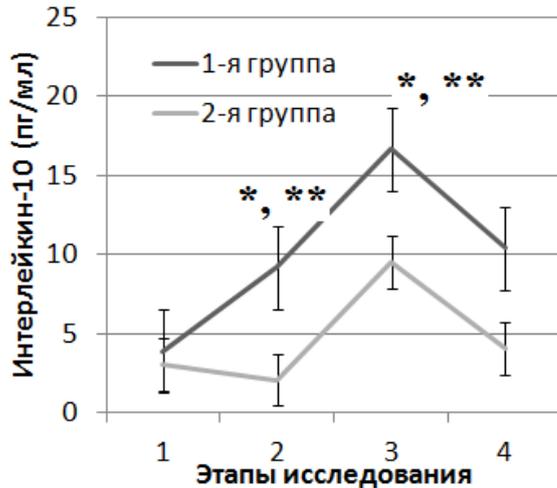


Рисунок 7 - Изменение содержание ИЛ-10 в послеоперационном периоде  
 1-я группа – эпидуральная анальгезия, 2-я группа – внутривенное введение анальгетиков. Этапы исследования: 1 - перед анестезией; 2 — 1 е сутки; 3 - 3 е сутки; 4 — 9-е сутки послеоперационного периода. \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными, \*\* -  $p < 0,05$  - по сравнению со 2-й группой.

Перед анестезией и операцией уровни ИЛ-6 достоверно между группами не различались ( $p > 0,05$ ). В первые и в третьи сутки послеоперационного периода в обеих группах содержание ИЛ-6 достоверно ( $p < 0,05$ ) возрастало, как по сравнению с исходными показателями, так и между собой. На 9-е сутки послеоперационного периода показатели возвращались к исходным значениям (рисунок 8).

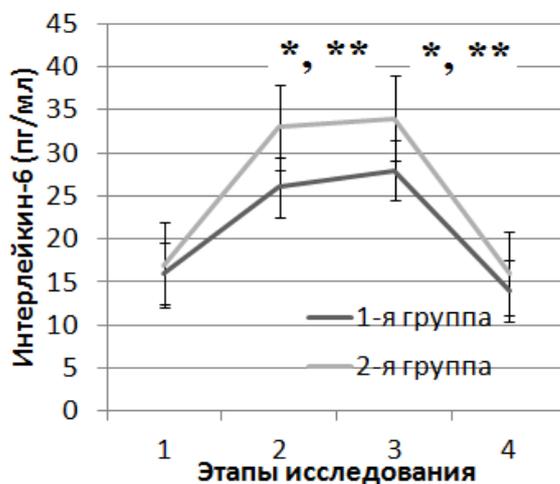


Рисунок 8 - Изменение содержание ИЛ-6 в послеоперационном периоде

1-я группа – эпидуральная анальгезия, 2-я группа – внутривенное введение анальгетиков. Этапы исследования: 1 - перед анестезией; 2 — 1 е сутки; 3 - 3 е сутки; 4 — 9-е сутки послеоперационного периода. \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными, \*\* -  $p < 0,05$  - по сравнению с контрольной группой.

Уровень IFN- $\gamma$  увеличивался на первые и третьи сутки послеоперационного периода в обеих группах по сравнению с исходными показателями ( $p < 0,05$ ), причем в 1-е и 3-тьи сутки послеоперационного периода содержание IFN- $\gamma$  в первой группе достоверно ( $p < 0,05$ ) превышало содержание IFN- $\gamma$  во второй группе (рисунок 9). Указанные показатели к 9-м суткам послеоперационного периода снижались: в 1-й группе приближались к дооперационным значениям, во 2-й группе – были выше исходных ( $p < 0,05$ ).

Содержание ФНО- $\alpha$  в обеих группах на следующие и 3-тьи сутки после операции существенно выросли, причем в первой группе показатели были достоверно выше по сравнению со второй группой ( $p < 0,05$ ). На 9-е сутки послеоперационного периода уровень ФНО- $\alpha$  снижался, но, тем не менее, был достоверно ( $p < 0,05$ ) выше, как по сравнению с исходными значениями, так и между группами (рисунок 10).

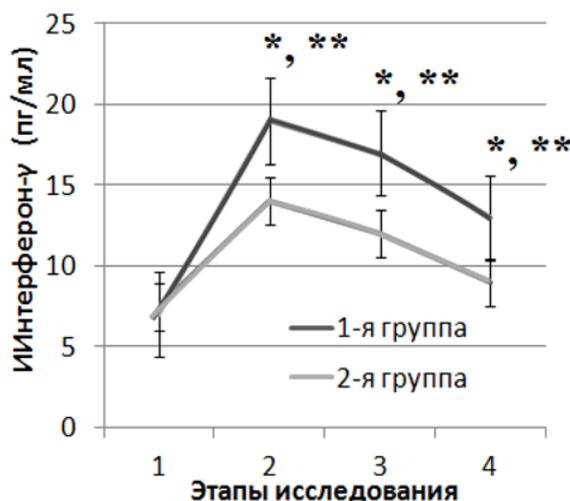


Рисунок 9 - Изменение содержание интерферона- $\gamma$  в послеоперационном периоде

1-я группа – эпидуральная анальгезия, 2-я группа – внутривенное введение анальгетиков. Этапы исследования: 1 - перед анестезией; 2 — 1 е сутки; 3 - 3 е сутки; 4 — 9-е сутки послеоперационного периода. \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными, \*\* -  $p < 0,05$  - по сравнению со 2-й группой.

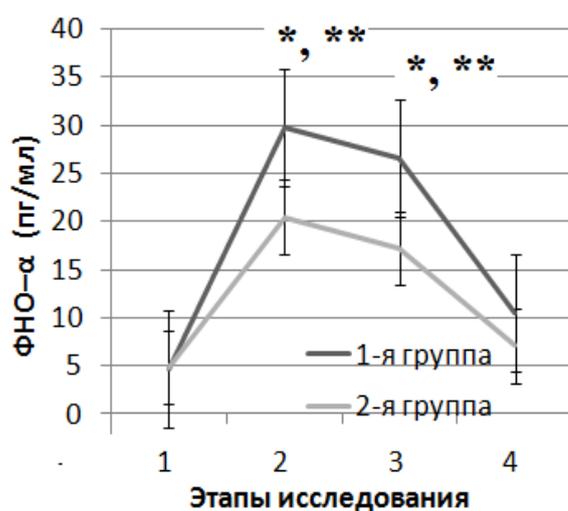


Рисунок 10 - Изменение содержание ФНО-α в послеоперационном периоде 1-я группа – эпидуральная анальгезия, 2-я группа – внутривенное введение анальгетиков. Этапы исследования: 1 - перед анестезией; 2 — 1 е сутки; 3 - 3 е сутки; 4 — 9-е сутки послеоперационного периода. \* -  $p < 0,05$  по сравнению с исходными данными, \*\* -  $p < 0,05$  - по сравнению со 2-й группой.

По современным представлениям взаимодействие организма и злокачественной опухоли во многом определяется состоянием иммунной системы. Считается, что именно иммуносупрессия способствует метастазированию [Слепов Ю.К., 2021] и значимую роль в этом процессе принадлежит цитокинам. При этом у большинства цитокинов выявлены двойственные эффекты в отношении опухолевого роста: цитокины могут выступать в качестве, как факторов усиления роста опухоли и миграции опухолевых клеток (ИЛ-6, ИЛ-8), так и факторов, препятствующих росту новообразования.

Наши результаты показывают существенно меньшее содержание ИЛ-4 у пациентов на 1-е и 3-тьи сутки послеоперационного периода в условиях ЭА по

сравнению с внутривенным введением анальгетиков. В литературе показано, что ИЛ-4 может оказывать значительное влияние на прогрессирование роста раковых клеток, в частности желудка и толстой кишки [Song X. et al., 2021]. К 9-м суткам послеоперационного периода показатели приближались к исходным значениям, однако при внутривенном введении анальгетиков эта величина была достоверно выше по сравнению с предоперационными. ИЛ-4, как провоспалительный фактор, за счет дифференцировки Th2-клеток [Смирнова О.В., Елманова Н.Г., 2021], способствует выработке ИЛ-10 участвует, что мы наблюдали в нашем исследовании.

Анализ полученных результатов показал, что уровень провоспалительных цитокинов ИЛ-6 при использовании ЭА существенно ниже по сравнению с применением анальгетиков. Выявленный факт указывает на то, что иммунная функция была меньше подавлена в условиях ЭА. Этот тезис подтверждается и увеличением уровня интерферона- $\gamma$  при ЭА, наблюдаемый в нашем исследовании, что подтверждает результаты полученные L. Wang et al. (2019). Статистически значимое повышение уровня провоспалительного цитокина ИЛ-6 в условиях системного введения анальгетиков по сравнению с ЭА свидетельствует об активации провоспалительного звена под влиянием анальгетиков [Гурская В.И., Дрягина Н.В., Иванов В.П., и соавт., 2021]. ИЛ-6 оказывает существенное влияние на пролиферацию и метастатические свойства раковых клеток. В эксперименте показано, что медикаментозная блокада ИЛ-6 обладает противоопухолевым эффектом [Rose-John S. et al., 2018], поэтому снижение уровня ИЛ-6 в условиях ЭА может способствовать уменьшению вероятности метастазирования.

Рост концентрации ИЛ-10 на всех этапах исследования можно рассматривать как компенсаторную реакцию на изменение профиля провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и напряжении адаптационных систем гомеостаза. Показано, что ИЛ-10, продуцируемый макрофагами и Т-клетками, играет значительную роль в противоопухолевом иммунитете. Так, блокада ИЛ-10 резко усиливает вероятность метастазирования, тогда как рост уровня ИЛ-10 увеличивает почти в два раза

гибель клеток карциномы [Sullivan K.M. et al., 2023]. Высокие концентрации ИЛ-10 могут способствовать снижению вероятности метастазирования, в частности при раке молочной железы [Ahmad N. et al., 2018]. Клиническое исследование показало, что сывороточный ИЛ-10 является независимым прогностическим фактором у пациентов с раком желудка [Zhou L. et al., 2022]. Имеются данные о связи повышенных предоперационных концентраций ИЛ-10 с сокращением 5-летней выживаемости больных раком желудка [Матвеева Л.В., 2014].

Основными источниками IFN- $\gamma$  являются Т-клетки CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> [Burke J.D., Young H.A., 2019], что подтверждается нашими наблюдениями: увеличение содержания CD4<sup>+</sup> и CD8<sup>+</sup> приводит к росту IFN- $\gamma$ . Уровень экспрессии IFN- $\gamma$  отражает способность этого противоопухолевого цитокина ингибировать рост злокачественных клеток [Tan P.H. et al., 2021; Мухачева М.В., Бейн Б.Н. 2015]. Считается, что IFN- $\gamma$  принадлежит ключевая роль в активации клеточного иммунитета и, как следствие, в стимуляции противоопухолевого иммунного ответа [Jorgovanovic D. et al., 2020; Granzin M. et al., 2017].

ФНО- $\alpha$  является одним из основных цитокинов, рост которого опосредует ранний ответ на повреждение ткани [Терещенко И.В., Каюшев П.Е. 2022] и стимулирует выработку ИЛ-6, что мы и отметили выше в нашем исследовании. Уровни ФНО- $\alpha$  достоверно повышались в 1-е и 3-ьи сутки послеоперационного периода, что свидетельствовало о том, что операционная травма и операционный стресс могут запускать системное воспаление и подавлять механизмы иммунной защиты. Кроме того, уровни ФНО- $\alpha$  были достоверно выше в условиях ЭА, чем при введении анальгетиков.

Наши результаты показывают существенно меньшее содержание ИЛ-4 и ИЛ-6 у пациентов на 1-е и 3-ьи сутки послеоперационного периода в условиях ЭА по сравнению с внутривенным введением анальгетиков. На всех этапах исследования отмечен рост концентрации ИЛ-10, также большее содержание IFN- $\gamma$  на 1-е 3-ьи и 9-е сутки после операции. Уровни ФНО- $\alpha$  достоверно повышались в 1-е и 3-ьи

сутки послеоперационного периода. Кроме того, уровни ФНО- $\alpha$  были достоверно выше в условиях ЭА, чем при введении анальгетиков.

При использовании эпидуральной анальгезии в качестве компонента анестезии и с целью послеоперационного обезболивания, были получены статистически значимые различия в показателях содержания CD3+, CD4+ Т-лимфоцитов, а также значимо меньшее снижение иммунорегуляторного индекса, при сравнении с внутривенным введением анальгетиков.

В группе с применением эпидуральной блокады, содержание ИЛ-4 и ИЛ-6 на 1-е и 3-тьи сутки после операции были достоверно меньше, чем показатели в группе с внутривенным введением анальгетиков.

При сравнении концентраций ИЛ-10 в группе с применением эпидуральной анальгезии отмечался рост показателей на всех этапах исследования, этот показатель оставался выше исходных данных к 9-м суткам послеоперационного периода, и выше показателей в группе с внутривенным введением анальгетиков. В условиях эпидуральной анальгезии мы наблюдали большее содержание IFN- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  на 1-е 3-тьи и 9-е сутки после операции чем при введении анальгетиков.

Полученные нами результаты могут обеспечить теоретическую основу для оптимизации методов анестезиологического обеспечения путем разработки и клинического применения комбинаций анестетиков и анальгетиков, которые эффективно корректируют периоперационный стресс, оказывая минимальное воздействие на иммунные функции. Использование послеоперационной эпидуральной анальгезии при резекции желудка по поводу злокачественного новообразования сопряжено с меньшим супрессивным влиянием в отношении содержания субпопуляций Т-лимфоцитов и интерлейкинов по сравнению с внутривенным введением анальгетиков и может способствовать активации противоопухолевого иммунного ответа. Мы пока не располагаем отдаленными результатами в отношении частоты рецидивов или метастазирования, но продолжаем наблюдение за нашими пациентами с надеждой получить указанные данные через 3-4 года.



## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Защита пациента от хирургической агрессии при обширных оперативных вмешательствах на органах верхнего этажа брюшной полости на сегодняшний день является чрезвычайно актуальной проблемой. Ни один из методов общей анестезии не способен полноценно блокировать ноцицептивную импульсацию из операционной раны и предотвращать развитие хирургического стресса [Соколов Д.А., Сироткина А.М., Любошевский П.А., 2021]. Несмотря на то, что эффективная анальгезия занимает основополагающую роль для оптимального послеоперационного восстановления, лечение послеоперационной боли остается актуальной как в нашей стране, так и за рубежом, поскольку от выраженного болевого синдрома страдают до 75% пациентов [Шарипова В.Х., 2015; Shen L., Huang Y.G., 2016].

Эпидуральная анальгезия местными анестетиками у пациентов после крупных абдоминальных операций долгие годы считалась «золотым стандартом» [Rawal N. et al., 2016]. Однако в последние годы стали накапливаться данные об эффективности более простых и безопасных методов, которые являются альтернативами ЭА в послеоперационном периоде. К ним относятся блокада поперечного пространства живота, блокада влагалища прямой мышцы живота, паравертебральная блокада, инфузия в рану раствора местного анестетика и др. [Rawal N., 2021]. Особое внимание привлекает блокада влагалища прямой мышцы живота, которая может обеспечить анальгезию в верхней части передней брюшной стенки [Mavarez AC, Ahmed AA., 2023] и инфузия растворов лидокаина с целью купирования болевого синдрома и активации моторики кишечника [Овечкин А.М., 2021; Фелькер Е.Ю. с соавт., 2021; De Oliveira K., Eipe N., 2020 ].

В последнее время потенциальные преимущества методов анестезии в отношении показателей клеточного иммунитета и предупреждения метастазирования при различных типах рака привлекают все большее внимание [Ilias A.M. et al., 2023; Sessler D.I. et al., 2019; Abdallah F.W., Wijeyesundera D.N.,

2019], однако роль методов анестезии в улучшении результатов операции остается неоднозначной.

Таким образом, оценка методов эпидуральной анальгезии, блокад влагалища прямых мышц живота и внутривенной инфузии лидокаина, а также установление роли ЭА при резекции желудка по поводу рака представляется важной и актуальной как с научной, так и практической точек зрения.

Целью исследования явилась улучшение результатов лечения пациентов после обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости путем сравнительной оценки методов послеоперационной анальгезии.

Работа получила одобрение Этического комитета ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России. Всего обследовали 238 пациентов. С учетом критериев исключения детальное обследование проведено у 171 пациента, госпитализированного в ГБУЗ «НИИ-ККБ №1 имени профессора С. В. Очаповского» в период с 2019 по 2023 г. Материалы и методы исследования подробно описаны во второй главе.

В нашем исследовании анализировались результаты применения различных методов периоперационного обезболивания у пациентов, перенесших плановые оперативные вмешательства на органах верхнего этажа брюшной полости. При анализе показателей уровня послеоперационного болевого синдрома у пациентов в группах с эпидуральной анальгезией и блокадой влагалища прямых мышц живота, нами получены статистически значимые различия. В группе с применением эпидуральной анальгезии показатели интенсивности боли были значимо ниже, как в покое, так и при активизации пациентов, на различных этапах исследования. Также нами отмечено, что при использовании эпидуральной анальгезии значимо реже требовалась дополнительная анальгезия опиоидами в сравнении с блокадой влагалища прямых мышц живота, что может быть связано с висцеральным компонентом боли, не купируемым блокадой влагалища прямых мышц живота.

Использовании блокады влагалища прямых мышц живота оказывало более щадящее влияние на такие базовые гемодинамические показатели, как ЧСС и САД, по сравнению с эпидуральной анальгезией. При использовании эпидуральной блокады обнаружено значимое увеличение в 8,130 раз (95% ДИ: 1,686–40,000) шансов развития артериальной гипотонии, требующей коррекции вазопрессорами, и шансов развития в 9,709 раз (95% ДИ: [1,157–83,333]) ортостатических реакций по сравнению с применением блокады влагалища прямых мышц живота.

При использовании эпидуральной анальгезии мы наблюдали более раннее начало энтерального питания, время отхождения газов и первого стула, а также раннее восстановление перистальтики кишечника в сравнении с блокадой влагалища прямых мышц живота. Однако, в частоте развития таких осложнений, как гастростаз и делирий, а также в сроках госпитализации в отделении реанимации не было различий между исследуемыми группами.

Анализ показателей уровня болевого синдрома в группах с эпидуральной анальгезией и внутривенным введением лидокаина показал статистически значимые различия. Однако частота применения дополнительных анальгетиков не отличалась между группами, что свидетельствовало о сопоставимой эффективности данных методик.

При использовании внутривенной инфузии лидокаина, с целью послеоперационного обезболивания, были получены статистически значимые различия в показателях ЧСС через 24 часа после операции, САД через 12 и 24 часа после операции, а также значимо реже требовалась вазопрессорная поддержка и реже наблюдались ортостатические реакции при сравнении с группой эпидурального обезболивания. Внутривенная инфузия лидокаина способствовала более раннему восстановлению функции кишечника в сравнении с эпидуральной анальгезией. Внутривенная инфузия лидокаина и эпидуральная анальгезия сопоставимые методы послеоперационного обезболивания: нет достоверной разницы между исследуемыми группами в частоте развития таких осложнений, как

гастростаз и делирий, а также в сроках госпитализации в отделении реанимации у пациентов.

При использовании эпидуральной анальгезии в качестве компонента анестезии и с целью послеоперационного обезболивания, были получены статистически значимые различия в показателях содержания CD3+, CD4+ Т-лимфоцитов, а также значимо меньшее снижение иммунорегуляторного индекса, при сравнении с внутривенным введением анальгетиков.

В группе с применением эпидуральной блокады, содержание ИЛ-4 и ИЛ-6 на 1-е и 3-ьи сутки после операции были достоверно меньше, чем показатели в группе с внутривенным введением анальгетиков.

При сравнении концентраций ИЛ-10 в группе с применением эпидуральной анальгезии отмечался рост показателей на всех этапах исследования, этот показатель оставался выше исходных данных к 9-м суткам послеоперационного периода, и выше показателей в группе с внутривенным введением анальгетиков. В условиях эпидуральной анальгезии мы наблюдали большее содержание IFN- $\gamma$  и ФНО- $\alpha$  на 1-е, 3-ьи и 9-е сутки после операции чем при введении анальгетиков.

Полученные нами результаты могут обеспечить теоретическую основу для оптимизации методов анестезиологического обеспечения путем разработки и клинического применения комбинаций анестетиков и анальгетиков, которые эффективно корригируют периоперационный стресс, оказывая минимальное воздействие на иммунные функции. Использование послеоперационной эпидуральной анальгезии при резекции желудка по поводу злокачественного новообразования сопряжено с меньшим супрессивным влиянием в отношении содержания субпопуляций Т-лимфоцитов и интерлейкинов по сравнению с внутривенным введением анальгетиков и может способствовать активации противоопухолевого иммунного ответа. Мы пока не располагаем отдаленными результатами в отношении частоты рецидивов или метастазирования, но продолжаем наблюдение за нашими пациентами с надеждой получить указанные данные через 3-4 года.

В результате проведенного исследования установлено, что использование блокады влагалища прямых мышц живота является альтернативой эпидуральной анальгезии в случаях если имеются противопоказания или невозможность применения эпидуральной блокады. Другой альтернативой эпидуральной анальгезии является внутривенная инфузия лидокаина, обладающая сопоставимым с эпидуральной блокадой анальгетическим эффектом. На фоне внутривенной инфузии лидокаина существенно быстрее восстанавливаются функции желудочно-кишечного тракта. Эпидуральная анальгезия способствует активации противоопухолевого иммунитета, может рассматриваться как способ профилактики метастазирования при резекции желудка с лимфодиссекцией по поводу злокачественного новообразования.

## ВЫВОДЫ

1. Блокада влагалища прямых мышц живота после обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости обладает менее выраженным анальгетическим эффектом по сравнению с продленной эпидуральной анальгезией.

2. При использовании блокады влагалища прямых мышц живота после обширных операций на органах верхнего этажа брюшной полости реже развивалась артериальная гипотония, требующая введения норадреналина, и позже восстанавливалась моторная функция кишечника по сравнению с эпидуральной анальгезией. Частота развития гастростаза и послеоперационного делирия и сроки госпитализации в ОРИТ существенно не различались.

3. Продленная эпидуральная анальгезия и внутривенная инфузия лидокаина после обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости по эффективности анальгезии являются сопоставимыми методами обезболивания.

4. Внутривенная инфузия лидокаина после обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости сопровождалась более низкой частотой развития артериальной гипотонии, требующей введения норадреналина, и более ранним восстановлением моторной функции кишечника по сравнению с эпидуральной анальгезией, при этом частота осложнений гастростаза и послеоперационного делирия и сроки госпитализации в ОРИТ значимо не различались.

5. Использование эпидуральной анальгезии при резекции желудка с лимфодиссекцией по поводу злокачественного новообразования сопряжено с меньшим супрессивным влиянием в отношении содержания субпопуляций Т-лимфоцитов и цитокинов по сравнению с внутривенным введением анальгетиков.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. У пациентов после обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости при наличии противопоказаний к эпидуральной анальгезии целесообразно использовать блокаду влагалища прямых мышц живота.

2. С целью послеоперационной анальгезии и восстановления моторной функции желудочно-кишечного тракта, а также при наличии противопоказаний к эпидуральной анальгезии после обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости рекомендуется применять внутривенную инфузию лидокаина.

3. С целью активизации противоопухолевого иммунного ответа при радикальных операциях по поводу рака желудка в качестве компонента анестезии целесообразно применение эпидуральной блокады.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Перспективным представляется поиск новых методов послеоперационного обезболивания, являющихся альтернативой эпидуральной анальгезии. Представляется целесообразным дальнейшее изучение анальгетической эффективности липосомальных форм местных анестетиков и установление их роли при блокаде влагалища прямых мышц живота. Необходимы дальнейшие по оценке анальгетической эффективности внутривенной инфузии лидокаина в других областях хирургии (кардиохирургия, торакальная хирургия, проктология). Перспективным является определение места и значения эпидуральной анальгезии как метода профилактики рецидива опухоли и ее метастазирования.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БВПМЖ – Блокада влагалища прямой мышцы живота;

ВАШ – Визуально-аналоговая шкала;

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт;

ИБС – ишемическая болезнь сердца;

ИЛ-10 – интерлейкин-10;

ИЛ-4 – интерлейкина-4;

ИЛ-6 – интерлейкина-6;

ИЛ-8 – интерлейкина-8;

ИМТ – индекс массы тела;

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты;

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;

САД – среднее артериальное давление

УЗИ – ультразвуковое исследование;

ФНО-а – фактора некроза опухоли-альфа;

ЦОГ – циклооксигеназа;

ЧСС – частота сердечных сокращений;

ЭА – эпидуральная анальгезия;

ЭБ – эпидуральная блокада;

ЭКГ – электрокардиограмма;

ASA (American Society of Anesthesiologists) – классификации физического статуса пациентов Американского общества анестезиологов;

CAM-ICU (Confusion Assessment Method in Intensive Care Unit) – шкала диагностики делирия в отделении интенсивной терапии;

RASS (Richmond Agitation–Sedation Scale) – Ричмондская шкала возбуждения – седации;

INF $\gamma$  – интерферона- $\gamma$ ;

NMDA – N-метил-d-аспартата;

ТАР-блок (Transversus Abdominis Plane Block) – блокада поперечного пространства живота.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Беспалов, Е.К. Фасциально-футлярная регионарная анестезия при операциях на передней брюшной стенке и органах брюшной полости / Е.К. Беспалов, А.Ю. Зайцев, В.А. Светлов [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2021. – Т. 15. – №. 1. – С. 19-32.
2. Гурская, В.И. Влияние общей анестезии на системный воспалительный ответ и нейрональное повреждение у детей с краниосиностозом в периоперационном периоде / В.И. Гурская, Н.В. Дрягина, В.П. Иванов и др. // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2021. – №. 1. – С. 39-45.
3. Казанин, А.А. Влияние вида анестезиологического пособия на клеточный иммунитет при перипротезной инфекции тазобедренного сустава: открытое проспективное рандомизированное исследование/А.А. Казанин, В.И. Загреков, М.Ю. Лебедев // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2022. – Т. 16. – №. 3. – С. 195-204.
4. Каприн, А.Д. Злокачественные Новообразования В России В 2020 Году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, А.О. Шахзадова // М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2021. – 252 с.
5. Конторев, К.В. Роль местной анестезии лапаротомной раны в профилактике послеоперационных осложнений / К.В. Конторев, Д.Э. Здзитовецкий, Р.Н. Борисов // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15. – №. 1. – С. 118-124.
6. Конторев, К.В. Роль местной анестезии лапаротомной раны в профилактике послеоперационных осложнений / К.В. Конторев, Д.Э. Здзитовецкий, Р.Н. Борисов [и др.] // Вестник современной клинической медицины. – 2022. – Т. 15. – №. 1. – С. 118-124.
7. Корячкин, В.А. Нейроаксиальные блокады / В.А. Корячкин. — 2-е изд. — СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2017. — 544 с.

8. Ловков, И.А. Эффективность и безопасность блокады фасциального футляра прямой мышцы живота при срочной лапаротомии / И.А. Ловков, Д.Н. Уваров, Э.Э. Антипин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Т. 62. – №. 1. – С. 60-63.
9. Матвеева, Л.В. Изменения иммунорегуляторных пептидов при хирургическом лечении рака желудка / Л.В. Матвеева // Медицинская иммунология. – 2014. – Т. 16. – №. 3. – С. 289-294.
10. Матвеева, Л.В. Роль цитокинов семейства интерлейкина-1 в желудочном канцерогенезе / Л.В. Матвеева, Л.М. Мосина // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2012. – Т. 67. – №. 11. – С. 59-65.
11. Маячкин, Р.Б. Нестероидные противовоспалительные средства в терапии послеоперационной боли / Р.Б. Маячкин, В.В. Никода // Анестезиология и реаниматология. – 2002. – №. 6. – С. 73-77.
12. Мухачева, М.В. Роль интерферонов в противоопухолевом иммунитете у больных с церебральными опухолями / М.В. Мухачева, Б.Н. Бейн // Фундаментальные исследования. – 2015. – №. 1-7. – С. 1486-1490.
13. Овечкин, А.М. Внутривенная инфузия лидокаина: прекратить или продолжать? / А.М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2021. – Т. 15. – №. 1. – С. 5-8.
14. Овечкин, А.М. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации / А.М. Овечкин, А.Ж. Баялиева, А.А. Ежевская [и др.] // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2019. - № 4. – С. 9–33.
15. Предупреждение интраоперационного стресса и его последствий / В. И. Страшнов, О. Н. Забродин, А. Д. Мамедов [и др.]. – Санкт-Петербург: "ЭЛБИ-СПб", 2015. – 176 с.
16. Руководство по клинической иммунологии в респираторной медицине / В.В. Зверев, М.П. Костинов, О.О. Магаршак [и др.]. – 2-е издание, дополненное. – Москва: Издательство "МДВ", 2018. – 304 с.

17. Слепов, Ю.К. Гипотеза о роли иммунной системы в канцерогенезе / Ю.К. Слепов, М.А. Лаушкин, Р.В. Деев // Гены и клетки. – 2021. – Т. 16. – №. 1. – С. 82-91.
18. Смирнова, О.В. Характеристика клеточного иммунитета у пациентов с механической желтухой, вызванной желчнокаменной болезнью / О.В.Смирнова, Н.Г. Елманова // Иммунология. – 2021. – Т. 42. – №. 6. – С. 655-661.
19. Соколов, Д.А. Возможности обезболивания в некардиальной хирургии: персонализированный подход / Д.А. Соколов, А.М. Сироткина, П.А. Любошевский // Современные проблемы науки и образования. – 2021. – № 5. – С. 78-78.
20. Соловьев, И.А. Послеоперационный парез кишечника-проблема абдоминальной хирургии / И.А. Соловьев, А.В. Колунов // Вестник Национального медико-хирургического центра им. НИ Пирогова. – 2013. – Т. 8. – №. 2. – С. 112-118.
21. Спикетт, Г. Клиническая иммунология и аллергология: оксфордский справочник / Г. Спикетт // пер. с англ. под ред. Н. И. Ильиной. — 2-е изд. — Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2022. — 1088 с.
22. Терещенко, И.В. Фактор некроза опухоли  $\alpha$  и его роль в патологии / И.В. Терещенко, П.Е. Каюшев // РМЖ. Медицинское обозрение. – 2022. – Т. 6, № 9. – С. 523-527.
23. Фелькер, Е.Ю. Анальгезия раннего послеоперационного периода в абдоминальной хирургии у детей.: дис. канд. мед. наук: 14.01.20 / Фелькер Евгений Юрьевич. –СПб., 2021 – 121 с.
24. Фелькер, Е.Ю. Эффективность и безопасность внутривенной инфузии лидокаина у детей / Е.Ю. Фелькер, Д.В. Заболотский, В.А. Корячкин [и др.] // Анестезиология и реаниматология (Медиа Сфера). – 2021. – №. 2. – С. 50-55.
25. Хаджич, А. Блокады периферических нервов и регионарная анестезия под ультразвуковым контролем / А. Хаджич // Пер. с англ. под ред. А. М. Овечкина. — Практическая медицина. – 2014. – С. 527-30.

26. Чайка, А.В. Хирургическое лечение больных раком желудка в пожилом возрасте / А.В. Чайка, В.М. Хомяков, В.Э. Хороненко [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. – Т. 8. – №. 1. – С. 4-12.

27. Шарипова, В.Х. Оценка эффективности комбинированной мультимодальной анестезии с применением интраплевральной и паравертебральной блокад при экстренных торакальных оперативных вмешательствах / В.Х. Шарипова // Вестник экстренной медицины. – 2015. – №. 1. – С. 14-18.

28. A comparison between thoracic epidural analgesia and rectus sheath catheter analgesia after open midline major abdominal surgery: randomized clinical trial / A. Krige, S. G. Brearley, C. Mateus [et al.] // BJS open. – 2022. – Vol. 6. – № 3.

29. A Conceptual Framework for Understanding Unintended Prolonged Opioid Use / W. M. Hooten, C. M. Brummett, M. D. Sullivan [et al.] // Mayo Clinic proceedings. – 2017. – Vol. 92. – № 12. – P. 1822-1830.

30. A multisociety organizational consensus process to define guiding principles for acute perioperative pain management / E. R. Mariano, D. M. Dickerson, J. W. Szokol [et al.] // Regional anesthesia and pain medicine. – 2022. – Vol. 47. – № 2. – P. 118-127.

31. Abdallah, F. W. Anaesthetic interventions and long-term tumour recurrence / F. W. Abdallah, D. N. Wijesundera // The Lancet. – 2019. – Vol. 394. – № 10211. – P. 1781-1782.

32. Ahn, J. H. Effect of thoracic epidural analgesia on recovery of bowel function after major upper abdominal surgery / J. H. Ahn, H. J. Ahn // Journal of clinical anesthesia. – 2016. – Vol. 34. – P. 247-252.

33. Alam, A. The prescription opioid epidemic: an overview for anesthesiologists / A. Alam, D. N. Juurlink // Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthésie. – 2016. – Vol. 63. – № 1. – P. 61-68.

34. Arias, H. R. Role of local anesthetics on both cholinergic and serotonergic ionotropic receptors / H. R. Arias // Neuroscience and biobehavioral reviews. – 1999. – Vol. 23. – № 6. – P. 817-843.

35. Association of an Opioid Standard of Practice Intervention With Intravenous Opioid Exposure in Hospitalized Patients / A. L. Ackerman, P. G. O'Connor, D. L. Doyle [et al.] // *JAMA internal medicine*. – 2018. – Vol. 178. – № 6. – P. 759-763.
36. Associations of Multimodal Analgesia With Postoperative Pain Trajectories and Morphine Consumption After Hepatic Cancer Surgery / C.-Y. Yeh, W.-K. Chang, H.-L. Wu [et al.] // *Frontiers in medicine*. – 2021. – Vol. 8. – P. 777369.
37. Blockade of interleukin 10 potentiates antitumour immune function in human colorectal cancer liver metastases / K. M. Sullivan, X. Jiang, P. Guha [et al.] // *Gut*. – 2023. – Vol. 72. – № 2. – P. 325-337.
38. Brune, K. Acetaminophen/paracetamol: A history of errors, failures and false decisions / K. Brune, B. Renner, G. Tiegs // *European journal of pain (London, England)*. – 2015. – Vol. 19. – № 7. – P. 953-965.
39. Burke, J. D. IFN- $\gamma$ : A cytokine at the right time, is in the right place / J. D. Burke, H. A. Young // *Seminars in immunology*. – 2019. – Vol. 43. – P. 101280.
40. Butterworth, J. F. 4th. Molecular mechanisms of local anesthesia: a review / J. F. 4th Butterworth, G. R. Strichartz // *Anesthesiology*. – 1990. – Vol. 72. – № 4. – P. 711-734.
41. Callesen, T. Hemodynamic aspects of thoracic epidural analgesia / T. Callesen, C. Lund // *Ugeskrift for laeger*. – 1993. – Vol. 155 3. – P. 149-154.
42. Can intravenous lidocaine decrease postsurgical ileus and shorten hospital stay in elective bowel surgery? A pilot study and literature review / K. P. Harvey, J. D. Adair, M. Isho, R. Robinson // *American journal of surgery*. – 2009. – Vol. 198. – № 2. – P. 231-236.
43. Carlson, L. E. Integrative Approaches to Stress Management / L. E. Carlson, K. Toivonen, U. Subnis // *The Cancer Journal*. – 2019. – Vol. 25. – № 5. – P. 329-336.
44. 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. – № S1. – P. 8-17.

45. Cherobin, A. C. F. P. Safety of local anesthetics. / A. C. F. P. Cherobin, G. T. Tavares // *Anais brasileiros de dermatologia*. – 2020. – Vol. 95. – № 1. – P. 82-90.
46. Choudhary, K. Comparison of patient controlled epidural infusion versus physician controlled epidural infusion for postoperative analgesia in patients undergoing major abdominal surgeries / K. Choudhary, K. R. Halemani // *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. – 2022. – Vol. 38. – № 2. – P. 263-269.
47. Clinical Efficacy of Intravenous Lidocaine for Thyroidectomy: A Prospective, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial / G. J. Choi, H. Kang, E. J. Ahn [et al.] // *World journal of surgery*. – 2016. – Vol. 40. – № 12. – P. 2941-2947.
48. Clive-low, S. G. De. Intravenous lignocaine anaesthesia / S. G. De Clive-low, J. Desmond, J. North // *Anaesthesia*. – 1958. – Vol. 13. – № 2. – P. 138-146.
49. Cohen, S. P. Is the analgesic effect of systemic lidocaine mediated through opioid receptors? / Cohen S. P., J. Mao // *Acta anaesthesiologica scandinavica*. – 2003. – T. 47. – № 7. – C. 910-911.
50. Colvin, L. A. Perioperative opioid analgesia—when is enough too much? A review of opioid-induced tolerance and hyperalgesia. / L. A. Colvin, F. Bull, T. G. Hales // *The Lancet*. – 2019. – Vol. 393. – № 10180. – P. 1558-1568.
51. Comparison between rectus sheath block with 0.25% ropivacaine and local anesthetic infiltration with 0.5% ropivacaine for laparoscopic inguinal hernia repair in children / T. Tamura, K. Kaneko, S. Yokota [et al.] // *Nagoya journal of medical science*. – 2019. – Vol. 81. – № 3. – P. 341-349.
52. Comparison between the effect of epidural anesthesia combined with epidural analgesia and general anesthesia combined with intravenous analgesia on prognosis of ovarian cancer patients / S. Zhong, X. Zhong, X. Zhong, Y. Liu // *Oncology Letters*. – 2019. – Vol. 17. – № 6. – P. 5662-5668.
53. Comparison of the analgesic effects continuous epidural anesthesia and continuous rectus sheath block in patients undergoing gynecological cancer surgery: a non-inferiority randomized control trial / H. Kuniyoshi, Y. Yamamoto, S. Kimura [et al.] // *Journal of Anesthesia*. – 2021. – Vol. 35. – № 5. – P. 663-670.

54. Comparison of the effect of spinal anesthesia and general anesthesia on 5-year tumor recurrence rates after transurethral resection of bladder tumors / W.-J. Choi, S. Baek, E.-Y. Joo [et al.] // *Oncotarget*. – 2017. – Vol. 8. – № 50. – P. 87667-87674.
55. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery / P. Kranke, J. Jokinen, N. L. Pace [et al.] // *The Cochrane database of systematic reviews*. – 2015. – № 7. – P. CD009642.
56. Current approaches to acute postoperative pain management after major abdominal surgery: a narrative review and future directions / K. Pirie, E. Traer, D. Finnis [et al.] // *British journal of anaesthesia*. – 2022. – Vol. 129. – № 3. – P. 378-393.
57. Devor, M. Systemic lidocaine silences ectopic neuroma and DRG discharge without blocking nerve conduction / M. Devor, P. D. Wall, N. Catalan // *Pain*. – 1992. – Vol. 48. – № 2. – P. 261-268.
58. Differences in cardiotoxicity of bupivacaine and ropivacaine are the result of physicochemical and stereoselective properties / B. M. Graf, I. Abraham, N. Eberbach [et al.] // *Anesthesiology*. – 2002. – Vol. 96. – № 6. – P. 1427-1434.
59. Different mechanisms of development and maintenance of experimental incision-induced hyperalgesia in human skin / M. Kawamata, H. Watanabe, K. Nishikawa [et al.] // *Anesthesiology*. – 2002. – Vol. 97. – № 3. – P. 550-559.
60. Dunn, L. K. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine / L. K. Dunn, M. E. Durieux // *Anesthesiology*. – 2017. – Vol. 126. – № 4. – P. 729-737.
61. Effect of epidural analgesia on bowel function in laparoscopic colorectal surgery: a systematic review and meta-analysis / S. A. Khan, H. A. Khokhar, A. R. H. Nasr [et al.] // *Surgical endoscopy*. – 2013. – Vol. 27. – № 7. – P. 2581-2591.
62. Effect of intravenous lignocaine on perioperative stress response and post-surgical ileus in elective open abdominal surgeries: a double-blind randomized controlled trial / P. Sridhar, S. C. Sistla, S. M. Ali [et al.] // *ANZ journal of surgery*. – 2015. – Vol. 85. – № 6. – P. 425-429.
63. Effects of epidural combined with general anesthesia versus general anesthesia alone in gastric cancer surgery: a propensity score matching analysis / J.-P. Pei,

C.-D. Zhang, Y. Liang [et al.] // *Annals of translational medicine.* – 2020. – Vol. 8. – № 7. – P. 473.

64. Effects of general anesthesia with combined epidural anesthesia on inflammatory response in patients with early-stage gastric cancer undergoing tumor resection / W. Liu, L. Wu, M. Zhang, L. Zhao // *Experimental and therapeutic medicine.* – 2019. – Vol. 17. – № 1. – P. 35-40.

65. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis / S. Weibel, J. Jokinen, N. L. Pace [et al.] // *British journal of anesthesia.* – 2016. – Vol. 116. – № 6. – P. 770-783.

66. Efficacy of prophylactic epidural ketamine for reducing shivering in patients undergoing caesarean section with combined spinal-epidural anesthesia / X. Xue, Y. Lv, Y. Zhao [et al.] // *Biomedical reports.* – 2018. – Vol. 8. – № 5. – P. 485-490.

67. Endothelial barrier protection by local anesthetics: ropivacaine and lidocaine block tumor necrosis factor- $\alpha$ -induced endothelial cell Src activation / T. Piegeler, E. G. Votta-Velis, F. R. Bakhshi [et al.] // *Anesthesiology.* – 2014. – Vol. 120. – № 6. – P. 1414-1428.

68. Epidural Analgesia Improves Postoperative Pain Control but Impedes Early Discharge in Patients Undergoing Pancreatic Surgery / S. S. Kim, X. Niu, I. A. Elliott [et al.] // *Pancreas.* – 2019. – Vol. 48. – № 5. – P. 719-725.

69. Epidural Anesthesia-Analgesia and Recurrence-free Survival after Lung Cancer Surgery: A Randomized Trial / Z.-Z. Xu, H.-J. Li, M.-H. Li [et al.] // *Anesthesiology.* – 2021. – Vol. 135. – № 3. – P. 419-432.

70. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines / A. Beverly, A. D. Kaye, O. Ljungqvist, R. D. Urman // *Anesthesiology clinics.* – 2017. – Vol. 35. – № 2. – P. e115-e143.

71. Evaluating the Adjuvant Effect of Dexamethasone to Ropivacaine in Transversus Abdominis Plane Block for Inguinal Hernia Repair and Spermatoclectomy:

A Randomized Controlled Trial / R. Wegner, D. Akwar, S. Guzman-Reyes [et al.] // Pain physician. – 2017. – Vol. 20. – № 5. – P. 413-418.

72. Evidence-based medicine: ultrasound guidance for truncal blocks / M. S. Abrahams, J.-L. Horn, L. M. Noles, M. F. Aziz // Regional anesthesia and pain medicine. – 2010. – Vol. 35. – № 2 Suppl. – P. S36-42.

73. Favuzza, J. Outcomes of discharge after elective laparoscopic colorectal surgery with transversus abdominis plane blocks and enhanced recovery pathway / J. Favuzza, C. P. Delaney // Journal of the American College of Surgeons. – 2013. – Vol. 217. – № 3. – P. 503-506.

74. First Experience With Rectus Sheath Block for Postoperative Analgesia After Pancreas Transplant: A Retrospective Observational Study / J. Hausken, K. Rydenfelt, R. Horneland [et al.] // Transplantation proceedings. – 2019. – Vol. 51. – № 2. – P. 479-484.

75. Gramigni, E. Epidural analgesia and postoperative orthostatic haemodynamic changes: observational study / E. Gramigni, D. Bracco, F. Carli // European journal of anaesthesiology. – 2013. – Vol. 30. – № 7. – P. 398-404.

76. Guay, J. Epidural Local Anesthetics Versus Opioid-Based Analgesic Regimens for Postoperative Gastrointestinal Paralysis, Vomiting, and Pain After Abdominal Surgery: A Cochrane Review / J. Guay, M. Nishimori, S. L. Kopp // Anesthesia and analgesia. – 2016. – Vol. 123. – № 6. – P. 1591-1602.

77. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations / K. Lassen, M. M. E. Coolen, K. Slim [et al.] // Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland). – 2012. – Vol. 31. – № 6. – P. 817-830.

78. Haines, K. J. Association of postoperative pulmonary complications with delayed mobilisation following major abdominal surgery: an observational cohort study / K. J. Haines, E. H. Skinner, S. Berney // Physiotherapy. – 2013. – Vol. 99. – № 2. – P. 119-125.

79. Hodgman, M. J. A review of acetaminophen poisoning / M. J. Hodgman, A. R. Garrard // *Critical care clinics*. – 2012. – Vol. 28. – № 4. – P. 499-516.
80. Hollmann, M. W. Local anesthetics and the inflammatory response: a new therapeutic indication? / M. W. Hollmann, M. E. Durieux // *Anesthesiology*. – 2000. – Vol. 93. – № 3. – P. 858-875.
81. IL-6 and IL-10 are associated with good prognosis in early stage invasive breast cancer patients / N. Ahmad, A. Ammar, S. J. Storr [et al.] // *Cancer immunology, immunotherapy: CII*. – 2018. – Vol. 67. – № 4. – P. 537-549.
82. IL-6/IL-10 mRNA expression ratio in tumor tissues predicts prognosis in gastric cancer patients without distant metastasis / L. Zhou, C. Tang, X. Li, F. Feng // *Scientific Reports*. – 2022. – Vol. 12. – № 1. – P. 19427.
83. Immediate post-anaesthesia recovery 2013: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland / D. K. Whitaker Chair, H. Booth, P. Clyburn [et al.] // *Anaesthesia*. – 2013. – Vol. 68. – № 3. – P. 288-297.
84. Immunosenescence and Its Hallmarks: How to Oppose Aging Strategically? A Review of Potential Options for Therapeutic Intervention / A. Aiello, F. Farzaneh, G. Candore [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2019. – Vol. 10. – P. 2247.
85. In vitro effects of lidocaine on contractility of circular and longitudinal equine intestinal smooth muscle / K. Tappenbeck, S. Hoppe, C. Reichert [et al.] // *Veterinary journal (London, England: 1997)*. – 2013. – Vol. 198. – № 1. – P. 170-175.
86. Incidence of orthostatic hypotension and cardiovascular response to postoperative early mobilization in patients undergoing cardiothoracic and abdominal surgery / M. Hanada, Y. Tawara, T. Miyazaki [et al.] // *BMC surgery*. – 2017. – Vol. 17. – № 1. – P. 111.
87. Influence of lidocaine on leukocyte function in the surgical wound / A. S. Eriksson, R. Sinclair, J. Cassuto, P. Thomsen // *Anesthesiology*. – 1992. – Vol. 77. – № 1. – P. 74-78.

88. Interferons in Pain and Infections: Emerging Roles in Neuro-Immune and Neuro-Glial Interactions / P.-H. Tan, J. Ji, C.-C. Yeh, R.-R. Ji // *Frontiers in immunology*. – 2021. – Vol. 12. – P. 783725.

89. Interleukins in cancer: from biology to therapy / D. Briukhovetska, J. Dörr, S. Endres [et al.] // *Nature reviews. Cancer*. – 2021. – Vol. 21. – № 8. – P. 481-499.

90. Intra-operative anesthetic management of older patients undergoing liver surgery / H. Wallace, T. Miller, W. Angus, M. Stott // *European journal of surgical oncology: the journal of the European Society of Surgical Oncology and the British Association of Surgical Oncology*. – 2021. – Vol. 47. – № 3 Pt A. – P. 545-550.

91. Intraoperative systemic lidocaine for pre-emptive analgesics in subtotal gastrectomy: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study / J. H. Yon, G. J. Choi, H. Kang [et al.] // *Canadian journal of surgery. Journal canadien de chirurgie*. – 2014. – Vol. 57. – № 3. – P. 175-182.

92. Intravenous Lidocaine for Acute Pain: A Systematic Review / D. Masic, E. Liang, C. Long [et al.] // *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*. – 2018. – Vol. 38. – № 12. – P. 1250-1259.

93. Intravenous lidocaine versus thoracic epidural analgesia: a randomized controlled trial in patients undergoing laparoscopic colorectal surgery using an enhanced recovery program / M. Wongyingsinn, G. Baldini, P. Charlebois [et al.] // *Regional anesthesia and pain medicine*. – 2011. – Vol. 36. – № 3. – P. 241-248.

94. Intravenous use of xylocaine / C. R. A. Gilbert, I. R. Hanson, A. B. Brown, R. A. Hingson // *Current researches in anesthesia & analgesia*. – 1951. – Vol. 30. – № 6. – P. 301-313.

95. Is Continuous Wound Infiltration a Better Option for Postoperative Pain Management after Open Nephrectomy Compared to Thoracic Epidural Analgesia? / F. Crettenand, N. Assayed-Leonardi, F. Rohrer [et al.] // *Journal of clinical medicine*. – 2023. – Vol. 12. – № 8.

96. Jaffe, R. A. Subanesthetic concentrations of lidocaine selectively inhibit a nociceptive response in the isolated rat spinal cord / R. A. Jaffe, M. A. Rowe // *Pain*. – 1995. – Vol. 60. – № 2. – P. 167-174.
97. Jans, Ø. M. D. Postoperative orthostatic intolerance: a common perioperative problem with few available solutions/ M.D.Ø. Jans, M.D.H. Henrik // *Canadian Journal of Anesthesia*. – 2017. – T. 64. – №. 1. – C. 10.
98. Kelly, D. J. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities / D. J. Kelly, M. Ahmad, S. J. Brull // *Canadian journal of anaesthesia = Journal canadien d'anesthesie*. – 2001. – Vol. 48. – № 10. – P. 1000-1010.
99. Kim, D. J. Opioid-free anesthesia using continuous dexmedetomidine and lidocaine infusions in spine surgery / D. J. Kim, R. Bengali, T. A. Anderson // *Korean journal of anesthesiology*. – 2017. – Vol. 70. – № 6. – P. 652-653.
100. Kuthiala, G. Ropivacaine: A review of its pharmacology and clinical use / G. Kuthiala, G. Chaudhary // *Indian journal of anaesthesia*. – 2011. – Vol. 55. – № 2. – P. 104-110.
101. Lauretti, G. R. Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine / G. R. Lauretti // *Revista brasileira de anesthesiologia*. – 2008. – Vol. 58. – № 3. – P. 280-286.
102. Lidocaine increases the anti-inflammatory cytokine IL-10 following mechanical ventilation in healthy mice / S. Van Der Wal, M. Vaneker, M. Steegers [et al.] // *Acta anaesthesiologica Scandinavica*. – 2015. – Vol. 59. – № 1. – P. 47-55.
103. Lidocaine inhibits epithelial chemokine secretion via inhibition of nuclear factor kappa B activation / A. Lang, S. Ben Horin, O. Picard [et al.] // *Immunobiology*. – 2010. – Vol. 215. – № 4. – P. 304-313.
104. Liu, S. Epidural anesthesia and analgesia. Their role in postoperative outcome / S. Liu, R. L. Carpenter, J. M. Neal // *Anesthesiology*. – 1995. – Vol. 82. – № 6. – P. 1474-1506.
105. Local anesthetics attenuate lysophosphatidic acid-induced priming in human neutrophils / L. G. Fischer, M. Bremer, E. J. Coleman [et al.] // *Anesthesia and analgesia*. – 2001. – Vol. 92. – № 4. – P. 1041-1047.

106. Local anesthetics reduce mortality and protect against renal and hepatic dysfunction in murine septic peritonitis / G. Gallos, D. R. Jones, S. H. Nasr [et al.] // *Anesthesiology*. – 2004. – Vol. 101. – № 4. – P. 902-911.

107. Lovich-Sapola, J. Postoperative Pain Control / J. Lovich-Sapola, C. E. Smith, C. P. Brandt // *Surgical Clinics of North America*. – 2015. – Vol. 95. – № 2. – P. 301-318.

108. Low, J. Epidural analgesia: first do no harm / J. Low, N. Johnston, C. Morris // Vol. 63 – England, 2008.

109. Luo, J. Postoperative pain management in the postanesthesia care unit: an update / J. Luo, S. Min // *Journal of Pain Research*. – 2017. – Vol. Volume 10. – P. 2687-2698.

110. MacGregor, R. R. Lidocaine inhibits granulocyte adherence and prevents granulocyte delivery to inflammatory sites / R. R. MacGregor, R. E. Thorner, D. M. Wright // *Blood*. – 1980. – Vol. 56. – № 2. – P. 203-209.

111. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Comm / R. Chou, D. B. Gordon, O. A. de Leon-Casasola [et al.] // *The journal of pain*. – 2016. – Vol. 17. – № 2. – P. 131-157.

112. Martinez, L. Perioperative Opioid-sparing Strategies: Utility of Conventional NSAIDs in Adults / L. Martinez, E. Ekman, N. Nakhla // *Clinical therapeutics*. – 2019. – Vol. 41. – № 12. – P. 2612-2628.

113. Mavarez ,A. C. Transabdominal Plane Block / A. C. Mavarez, A. A. Ahmed. – Treasure Island (FL), 2023.

114. Meta-analysis of epidural analgesia in patients undergoing pancreatoduodenectomy / J. V Groen, A. A. J. Khawar, P. A. Bauer [et al.] // *BJS open*. – 2019. – Vol. 3. – № 5. – P. 559-571.

115. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery / E. Marret, M. Rolin, M. Beaussier, F. Bonnet // *The British journal of surgery*. – 2008. – Vol. 95. – № 11. – P. 1331-1338.

116. Mixer, C. G. 3rd. Preemptive pain control in patients having laparoscopic hernia repair: a comparison of ketorolac and ibuprofen / C. G. 3rd Mixer, L. D. Meeker, T. J. Gavin // *Archives of surgery (Chicago, Ill.: 1960)*. – 1998. – Vol. 133. – № 4. – P. 432-437.

117. Neuwersch-Sommeregger, S. Pain in Austrian hospitals: evaluation of 1089 in-patients / S. Neuwersch-Sommeregger, M. Köstenberger, W. Pipam, S. Demschar, B. Trummer, C. Breschan, R. Likar. // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. – 2022. – C. 1-10.

118. Oliveira, K. De. Intravenous Lidocaine for Acute Pain: A Single-Institution Retrospective Study / K. De Oliveira, N. Eipe // *Drugs - Real World Outcomes*. – 2020. – Vol. 7. – № 3. – P. 205-212.

119. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study / M. Bakan, T. Umutoglu, U. Topuz [et al.] // *Brazilian journal of anesthesiology (Elsevier)*. – 2015. – Vol. 65. – № 3. – P. 191-199.

120. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures / H. J. Gerbershagen, S. Aduckathil, A. J. M. van Wijck [et al.] // *Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 118. – № 4. – P. 934-944.

121. Patil, S. S. Comparison of continuous epidural infusion of 0.125% ropivacaine with 1 µg/ml fentanyl versus 0.125% bupivacaine with 1 µg/ml fentanyl for postoperative analgesia in major abdominal surgery / S. S. Patil, A. G. Kudalkar, B. A. Tendolkar // *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology*. – 2018. – Vol. 34. – № 1. – P. 29-34.

122. Peri-operative epidural may not be the preferred form of analgesia in select patients undergoing pancreaticoduodenectomy / T. M. Axelrod, B. M. Mendez, G. J. Abood [et al.] // *Journal of surgical oncology*. – 2015. – Vol. 111. – № 3. – P. 306-310.

123. Perioperative Anesthesia Care and Tumor Progression / M. W. Sekandarzad, A. A. J. van Zundert, P. B. Lirk [et al.] // *Anesthesia and analgesia*. – 2017. – Vol. 124. – № 5. – P. 1697-1708.
124. Perioperative systemic lidocaine for postoperative analgesia and recovery after abdominal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials / Y. Sun, T. Li, N. Wang [et al.] // *Diseases of the colon and rectum*. – 2012. – Vol. 55. – № 11. – P. 1183-1194.
125. Perioperative Use of Intravenous Lidocaine / M. Beaussier, A. Delbos, A. Maurice-Szamburski [et al.] // *Drugs*. – 2018. – Vol. 78. – № 12. – P. 1229-1246.
126. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis / N. B. Finnerup, N. Attal, S. Haroutounian [et al.] // *The Lancet. Neurology*. – 2015. – Vol. 14. – № 2. – P. 162-173.
127. Possible Roles of Interleukin-4 and -13 and Their Receptors in Gastric and Colon Cancer / X. Song, B. Traub, J. Shi, M. Kornmann // *International journal of molecular sciences*. – 2021. – Vol. 22. – № 2.
128. Postoperative continuous intravenous infusion of fentanyl is associated with the development of orthostatic intolerance and delayed ambulation in patients after gynecologic laparoscopic surgery / Y. Iwata, Y. Mizota, T. Mizota [et al.] // *Journal of anesthesia*. – 2012. – Vol. 26. – № 4. – P. 503-508.
129. Postoperative ileus: part II (Clinical therapy) / M. E. Kreis, M. S. Kasparek, H. D. Becker [et al.] // *Zentralblatt für Chirurgie*. – 2003. – Vol. 128. – № 4. – P. 320-328.
130. Postoperative Pain Relief after Pancreatic Resection: Systematic Review and Meta-Analysis of Analgesic Modalities / N. Akter, B. Ratnayake, D. B. Joh [et al.] // *World journal of surgery*. – 2021. – Vol. 45. – № 10. – P. 3165-3173.
131. Practice Patterns and Treatment Challenges in Acute Postoperative Pain Management: A Survey of Practicing Physicians / T. J. Gan, R. S. Epstein, M. L. Leone-Perkins [et al.] // *Pain and Therapy*. – 2018. – Vol. 7. – № 2. – P. 205-216.
132. Rawal, N. Current issues in postoperative pain management / N. Rawal // *European Journal of Anaesthesiology*. – 2016. – Vol. 33. – № 3. – P. 160-171.

133. Rawal, N. Epidural analgesia for postoperative pain: Improving outcomes or adding risks? / N. Rawal // *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. – 2021. – Vol. 35. – № 1. – P. 53-65.
134. Rectus sheath catheters provide equivalent analgesia to epidurals following laparotomy for colorectal surgery / E. C. G. Tudor, W. Yang, R. Brown, P. M. Mackey // *Annals of the Royal College of Surgeons of England*. – 2015. – Vol. 97. – № 7. – P. 530-533.
135. Recurrence of breast cancer after regional or general anaesthesia: a randomised controlled trial / D. I. Sessler, L. Pei, Y. Huang [et al.] // *Lancet (London, England)*. – 2019. – Vol. 394. – № 10211. – P. 1807-1815.
136. Rimbäck, G. Treatment of postoperative paralytic ileus by intravenous lidocaine infusion. / G. Rimbäck, J. Cassuto, P. O. Tollesson // *Anesthesia and analgesia*. – 1990. – Vol. 70. – № 4. – P. 414-419.
137. Roles of IFN- $\gamma$  in tumor progression and regression: a review / D. Jorgovanovic, M. Song, L. Wang, Y. Zhang // *Biomarker research*. – 2020. – Vol. 8. – P. 49.
138. Rose-John, S. Interleukin-6 Family Cytokines / S. Rose-John // *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. – 2018. – Vol. 10. – № 2.
139. Rosenberger, D. C. Chronic post-surgical pain – update on incidence, risk factors and preventive treatment options / D. C. Rosenberger, E. M. Pogatzki-Zahn // *BJA Education*. – 2022. – Vol. 22. – № 5. – P. 190-196.
140. Shaping of Natural Killer Cell Antitumor Activity by Ex Vivo Cultivation / M. Granzin, J. Wagner, U. Köhl [et al.] // *Frontiers in immunology*. – 2017. – Vol. 8. – P. 458.
141. Siegel, R. L. Cancer statistics, 2019. / R. L. Siegel, K. D. Miller, A. Jemal // *CA: a cancer journal for clinicians*. – 2019. – Vol. 69. – № 1. – P. 7-34.
142. Sinnott, M. E. Comment on: Comparison between thoracic epidural analgesia and rectus sheath catheter analgesia after open midline major abdominal

surgery: randomized clinical trial / M. E. Sinnott, T. P. Heinink // *BJs open*. – 2022. – Vol. 6. – № 4.

143. Smith, H. S. Potential analgesic mechanisms of acetaminophen / H. S. Smith // *Pain physician*. – 2009. – Vol. 12. – № 1. – P. 269-280.

144. Surgical rectus sheath block combined with multimodal pain management reduces postoperative pain and analgesic requirement after single-incision laparoscopic appendectomy: a retrospective study / W. J. Kim, J. Y. Mun, H. J. Kim [et al.] // *International journal of colorectal disease*. – 2021. – Vol. 36. – № 1. – P. 75-82.

145. Techniques to Optimize Multimodal Analgesia in Ambulatory Surgery / A. Prabhakar, J. N. Cefalu, J. S. Rowe [et al.] // *Current pain and headache reports*. – 2017. – Vol. 21. – № 5. – P. 24.

146. The effects of epidural anaesthesia and analgesia on T lymphocytes differentiation markers and cytokines in patients after gastric cancer resection / L. Wang, S. Liang, H. Chen [et al.] // *BMC Anesthesiology*. – 2019. – Vol. 19. – № 1. – P. 102.

147. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis / C. K.-S. Ong, P. Lirk, R. A. Seymour, B. J. Jenkins // *Anesthesia and analgesia*. – 2005. – Vol. 100. – № 3. – P. 757-773.

148. The impact of intraoperative goal-directed fluid therapy on complications after pancreaticoduodenectomy. Vol. 36 / J. K. Sulzer, A. V Sastry, L. M. Meyer [et al.]. – England, 2018.

149. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain / S. E. I. van der Wal, S. A. S. van den Heuvel, S. A. Radema [et al.] // *European journal of pain (London, England)*. – 2016. – Vol. 20. – № 5. – P. 655-674.

150. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of lignocaine and MEGX in healthy subjects / A. H. Thomson, H. L. Elliott, A. W. Kelman [et al.] // *Journal of pharmacokinetics and biopharmaceutics*. – 1987. – Vol. 15. – № 2. – P. 101-115.

151. The rectus sheath block: accuracy of local anesthetic placement by trainee anesthesiologists using loss of resistance or ultrasound guidance / J. Dolan, P. Lucie, T.

Geary [et al.] // Regional anesthesia and pain medicine. – 2009. – Vol. 34. – № 3. – P. 247-250.

152. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises / S. N. Raja, D. B. Carr, M. Cohen [et al.] // Pain. – 2020. – Vol. 161. – № 9. – P. 1976-1982.

153. Transversus abdominal plane (TAP) block for postoperative pain management: a review / J. G. Jakobsson, L. Wickerts, S. Forsberg, G. Ledin // F1000Research. – 2015. – Vol. 4. – P. 1359.

154. Uppal, V. Transversus Abdominis Plane (TAP) and Rectus Sheath Blocks: a Technical Description and Evidence Review / V. Uppal, S. Sancheti, H. Kalagara // Current Anesthesiology Reports. – 2019. – Vol. 9. – № 4. – P. 479-487.

155. Use and Outcomes of Epidural Analgesia in Upper Gastrointestinal Tract Cancer Resections / J. Pesco, K. Young, K. Nealon [et al.] // The Journal of surgical research. – 2021. – Vol. 257. – P. 433-441.

156. Visceral Surgery Profoundly Affects the Cellular and Humoral Components of the Anti-Tumour Immune Response in a Murine Pancreatic Adenocarcinoma Model / F. Loening, A. Kleinwort, L. I. Partecke [et al.] // Cancers. – 2022. – Vol. 14. – № 16.

157. Wagman, I. H. Effects of lidocaine on the central nervous system / I. H. Wagman, R. H. De Jong, D. A. Prince // Anesthesiology. – 1967. – Vol. 28. – № 1. – P. 155-172.

158. Wall and Melzack's Textbook of Pain / S.B. McMahon, M. Koltzenburg, I. Tracey, D.C. Turk // Elsevier: Philadelphia. – 2013. – P. 1504.

159. Webster, L. R. Risk Factors for Opioid-Use Disorder and Overdose. / L. R. Webster // Anesthesia and analgesia. – 2017. – Vol. 125. – № 5. – P. 1741-1748.

160. Yassin, H. M. The Analgesic Efficiency of Ultrasound-Guided Rectus Sheath Analgesia Compared with Low Thoracic Epidural Analgesia After Elective Abdominal Surgery with a Midline Incision: A Prospective Randomized Controlled Trial / H. M. Yassin, A. T. Abd Elmoneim, H. El Moutaz // Anesthesiology and pain medicine. – 2017. – Vol. 7. – № 3. – P. e14244.



## ПРИЛОЖЕНИЕ А



Визуально-аналоговая шкала.