

На правах рукописи



**ЯКОВЕНКО
Максим Петрович**

**ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ РЕГИОНАРНЫХ БЛОКАД ПРИ
УСТАНОВКЕ ВНУТРИВЕННЫХ ПОРТ-СИСТЕМ У ПАЦИЕНТОВ
ОНКОЛОГИЧЕСКОГО ПРОФИЛЯ**

3.1.12 Аnestезиология и реаниматология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург

2023

Работа выполнена на кафедре анестезиологии и реаниматологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель: доктор медицинских наук, доцент **Антипин Эдуард Эдуардович**

Официальные оппоненты:

Спасова Арина Павловна, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом критической и реаниматорной медицины, профессор.

Глушенко Владимир Анатольевич, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научное отделение анестезиологии, реаниматологии и алгологии, заведующий.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Российский научный центр хирургии имени академика Б.В. Петровского» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «18» декабря 2023 г. в 10.00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>

Автореферат разослан «__» 2023 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
доктор медицинских наук, доцент

Пшениснов К.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность исследования

Боль является одним из наиболее распространенных симптомов у онкологических пациентов [Спасова А.П. и соавт. 2017; Beuken-van Everdingen M.H. et al. 2007, 2016]. Боль средней и высокой интенсивности встречается в 38% случаев, что оказывает существенное влияние на качество жизни, при этом у 32% пациентов она недостаточно эффективно контролируется [Beuken-van Everdingen M.H. et al. 2016; Greco M.T. et al. 2014]. Как правило, частота и интенсивность боли нарастает при прогрессировании заболевания [Карелов А.Е. и соавт. 2020; Wiffen P.J. et al. 2017]. Около 66% пациентов на поздних стадиях заболевания связывали боль не только с основным заболеванием, но и с его лечением [Beuken-van Everdingen M.H. et al. 2016]. Дополнительно на основные механизмы возникновения боли (ноцицепция и/или нейропатия) оказывает влияние: частота ее возникновения, физиологический дистресс, аддиктивное поведение, когнитивные расстройства [Fainsinger R.L. et al. 2010, Nekolaichuk C.L. et al. 2013].

Хирургическое лечение является фактором риска развития хронических болевых синдромов. Из общего количества прооперированных пациентов у 33% [Beuken-van Everdingen M.H. et al. 2007] развивается хронический болевой синдром, из них более 60% после торакотомий, 50-65% после мастэктомий, 50-80% после ампутаций конечностей и более 50% после лимфодиссекций на шее. Факторами риска развития хронической боли являются, эмоциональный стресс, вид хирургического вмешательства, неконтролируемая послеоперационная боль, боль перед операцией. [Glare P.A. et al. 2014]. Лучевая терапия, химиотерапия могут увеличить этот риск [Корячкин В.А. и соавт. 2021; Хиновкер В.В. и соавт. 2021; Burton A.W. et al. 2012].

Кроме того, что боль является одним из наиболее частых симптомов у онкологических больных, особенно на поздних стадиях заболевания, боль также сопровождает значительный процент пациентов при диагностических и лечебных процедурах, а также оперативных вмешательствах. Одним из которых является имплантация внутривенной порт-системы. Болевые ощущения испытываемые, при этом пациентом зачастую недооцениваются и им не уделяют должного внимания [Byager N. et al. 2014; Ince M.E. et al. 2020; Renzini M. et al. 2020]. По мнению Piliego C. et al. (2019), боль, связанная с проведением процедуры часто игнорируется и не лечится [Piliego C. et al. 2019]. Такое же мнение высказывают авторы, занимающиеся проблемой периоперационной анальгезии при имплантации электрокардиостимуляторов (ЭКС), поскольку эти процедуры схожи по техническому исполнению и по интенсивности ноцицептивной стимуляции [Biocic M. et al. 2017; Bozyel S. et al. 2019; Essandoh M. et al. 2018; Fujiwara A. et al. 2014; Miller M.A. et al. 2018]. Результаты подобных работ в своих исследованиях используют авторы, занимающиеся проблемой периоперационной анальгезии при имплантации порт-систем [Fusco P. et al. 2021; Piliego C. et al. 2019]. По мнению Kaushal B. et al. (2019) выполнение данной манипуляции под местной инфильтрационной анестезией сопровождается многократными инъекциями, что создает дополнительный дискомфорт пациенту и не обеспечивает адекватной

анестезии. Kaushal B. et al. (2019) отметили, что 24 из 30 пациентов группы местной инфильтрационной анестезии испытывали боль после проведения процедуры, тогда как в группе блокады грудных нервов этот показатель составлял 7 из 32. Исследование и внедрение различных методик регионарной анестезии при инвазивных вмешательствах у онкологических пациентов, а также правильная оценка и лечение боли могут значительно улучшить качество жизни пациентов и их семей [Спасова А.П. и соавт. 2013].

Цель исследования

Улучшение качества периоперационной анальгезии при установке внутривенных порт-систем путем использования регионарных блокад.

Задачи исследования

1. Сравнить эффективность блокад грудных нервов и селективной блокады надключичного нерва с местной инфильтрационной анестезией при имплантации внутривенных порт-систем.
2. Оценить влияние регионарных методов анестезии на выраженность воспалительного стресс-ответа при имплантации внутривенных порт-систем.
3. Оценить взаимосвязь показателей воспалительного стресс-ответа (С-реактивный белок, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6) с данными визуально-аналоговой шкалы в исследуемых группах пациентов.
4. Определить необходимое количество используемого местного анестетика для исследуемых методик при имплантации внутривенных порт-систем.

Научная новизна

Впервые научно доказана эффективность периоперационной анальгезии с применением блокады грудных нервов и надключичного нерва в сравнении с местной инфильтрационной анестезией при имплантации внутривенных порт-систем у пациентов онкологического профиля. Впервые проведен анализ влияния регионарных методов анестезии на воспалительный стресс-ответ и продемонстрирована его связь с уровнем боли после имплантации внутривенных порт-систем.

Практическая значимость

Результаты работы и разработанные на их основании протоколы периоперационной анальгезии при установке внутривенной порт-системы могут быть применены в повседневной клинической практике для оптимизации анальгетической терапии с целью улучшения клинических исходов у данной группы пациентов.

Проведено сравнение эффективности анальгезии по ВАШ в покое и при движении, оценка выраженности воспалительного ответа по уровню интерлейкина-1 β (IL-1 β), интерлейкина-6 (IL-6), С-реактивного белка (СРБ). Продемонстрирована большая анальгетическая эффективность регионарных методов, отмечен меньший воспалительный ответ в группах блокады грудных нервов и особенно селективной блокады надключичного нерва. Кроме того,

проведена оценка используемых дозировок местного анестетика в группах блокады грудных нервов и селективной блокады надключичного нерва в сравнении с местной инфильтрационной анестезией. Наименьшая потребность отмечена в группе селективной блокады надключичного нерва, также меньшие дозы местного анестетика потребовались в группе блокады грудных нервов по сравнению с местной инфильтрационной анестезией.

Методология и методы исследования

Методологическая работа основана на проведении проспективного исследования в соответствии с правилами доказательной медицины. Для получения научной информации использовались клинические, лабораторные, аналитические и статистические методы исследования. Объектом исследования являлись пациенты, которым имплантировалась внутривенная порт-система. Предметом исследования являлись методы регионарной анестезии.

Положения, выносимые на защиту

1. Блокада грудных нервов и селективная блокада надключичного нерва обеспечивает более высокий уровень анальгезии в сравнении с местной инфильтрационной анестезией и способствует снижению дозы нестероидных противовоспалительных препаратов в послеоперационном периоде, при имплантации порт-систем.
2. Селективная блокада надключичного нерва способствует снижению показателей воспалительного стресс-ответа после имплантации внутривенных порт-систем, в сравнении с местной инфильтрационной анестезией и блокадой грудных нервов.
3. Уровень воспалительного стресс-ответа оказывает влияние на выраженность болевого синдрома у онкологических пациентов.
4. Применение блокады грудных нервов и селективной блокады надключичного нерва позволяет снизить количество местного анестетика необходимого для периоперационной анальгезии.

Степень достоверности

Степень достоверности результатов проведенного исследования подтверждается достаточным объемом материала исследования, непосредственным участием соискателя в анализе и интерпретации полученных результатов с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Ясным описанием условий получения результатов, обеспечивающим их воспроизводимость. Выводы диссертации логически следуют из полученных результатов.

Апробация работы и реализация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы обсуждены на следующих съездах и конференциях: XLIX Ломоносовские чтения Итоговая научная сессия Северного государственного медицинского университета «Идеи М.В. Ломоносова для развития современной медицинской науки» (Архангельск, ноябрь 2020); VIII

Международный молодежный медицинский научно-образовательный форум «Медицина будущего – Арктике» (Архангельск, апрель 2021); XVIII Тихоокеанский медицинский конгресс с международным участием (Владивосток, сентябрь 2021); «Лечение острой и хронической боли» (Архангельск, апрель 2022); IX Беломорский симпозиум (Архангельск, июнь 2022); XX Съезд Федерации анестезиологов и реаниматологов России (Санкт-Петербург, октябрь 2022); Всероссийская научно-практическая конференция «Хроническая боль. Актуальные вопросы диагностики и терапии» (Санкт-Петербург, декабрь 2022); III Дальневосточная научно-практическая конференция «Безопасность в анестезиологии и интенсивной терапии» (Владивосток, май 2023).

По материалам диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 из которых представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 1 индексирована в международной базе данных Scopus. Результаты исследований внедрены в практику сети клиник ООО «Клиника лечения боли» (г. Уссурийск, г. Владивосток); ЧУЗ «Больница «РЖД-Медицина» (г. Уссурийск); ГБУ АО «Архангельский областной клинический онкологический диспансер».

Участие автора в получении научных результатов

Личное участие автора заключалось в постановке цели и задач представленного исследования, проведение клинической части работы, а также в анализе результатов и внедрении их в клиническую практику лечебных учреждений.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 110 страницах машинописного текста, состоит из введения, четырёх глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, который включает 26 отечественных и 244 зарубежных источника. Представленный материал иллюстрирован 20 рисунками и 22 таблицами.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования

В основе исследования результаты анализа качества, уровня обезболивания в раннем послеоперационном периоде у 93 пациентов, после установки внутривенной порт-системы, которым для анальгезии была использована блокада грудных нервов под контролем ультразвука в сочетании с ибупрофеном, селективная блокада надключичного нерва под контролем ультразвука в сочетании с ибупрофеном, а также местная инфильтрационная анестезия в сочетании с ибупрофеном в период с 2019 по 2021 гг. Для проведения данного клинического исследования получено разрешение этического комитета СГМУ г. Архангельск №04/10-19 от 30.10.2019 года.

Диссертационная работа представляет собой проспективное рандомизированное исследование, рандомизация методом конвертов, три группы по 31 человеку. Всего включено 93 пациента, которым была установлена постоянная внутривенная порт – система в сети клиник ООО «Клиника лечения боли» г. Уссурийск, г. Владивосток в период с 2019-2021 гг.

В первой группе (группа контроля) для имплантации порт-системы использовали местную инфильтрационную анестезию (МИА): 30 мл 0,5% раствора ропивакаина, при необходимости осуществлялась дополнительная инфильтрация кожи 0,5% раствором ропивакаина.

Во второй группе (основная группа) для имплантации порт-системы проводили блокаду грудных нервов (БГН): введение 15 мл 0,5% ропивакаина под контролем ультразвука, при необходимости осуществлялась дополнительная инфильтрация кожи 0,5% раствором ропивакаина.

В третьей группе (основная группа) имплантация порт-системы проводилась методом селективной блокады надключичного нерва (СБНН) 2 мл 0,5% ропивакаина под контролем ультразвука, при необходимости осуществлялась дополнительная инфильтрация кожи 0,5% раствором ропивакаина.

В каждой группе с целью анальгезии в послеоперационном периоде назначался ибупрофен 1200 мг в сутки, в течении трех суток. Во всех группах осуществлялся учет дополнительного введенного местного анестетика, а также итоговый контроль приема нестериоидных противовоспалительных препаратов (НПВП) после установки порт-системы.

При выборе способа периоперационного обезболивания использовался метод конвертов. Конверты хранились в сейфе в запечатанном виде и выдавались заведующим отделением накануне имплантации порт-системы перед предоперационным осмотром анестезиолога. До вскрытия конвертов, ни врач, ни пациент не знали, какой метод анальгезии будет применён.

Критерии включения в исследование: наличие показаний к установке порт-системы; отсутствие психических нарушений; возраст старше 18 лет; отсутствие коагулопатии или системной антикоагулянтной терапии; отсутствие изменений в месте имплантации порт-системы (осложнения после проведения лучевой терапии (лучевой дерматит, очаги инфекции, анатомическая деформации и т.д.)); отсутствие аллергии на местные анестетики.

Критерии исключения: отказ от дальнейшего участия в исследовании; возникновение боли непосредственно перед имплантацией и в процессе исследования, связанной с основным заболеванием или его лечением; назначение системных иммуномодулирующих препаратов; изменение анальгетической схемы, связанной с основным заболеванием

Значимых различий по длительности операции, состоянию пациентов не было. Внутривенная порт-система имплантировалась пациентам обоего пола (I МИА мужчины/женщины 58/42%, II БГН 51,6/48,4%, III СБНН 51,6/48,4%), средний возраст 59,3 года, по ASA III/IV ((Me, pro 25; 75) I МИА 3 (3;4), II БГН 4 (3;4), III СБНН 3 (3;4)), с различной локализацией (ЖКТ 43%, молочная железа 17,2%, матка 12,9%, легкие 11,8%, ЛОР 4,3%, ЛФУ 3,2%, кожа 3,2%, предстательная железа 2,2%, почки 1,1%, печень 1,1%), стадией опухолевого

процесса (I 3,2%, II 6,5%, III 9,7%, IV 8,6%, III 22,5%, IIIA 14,1%, IIIB 9,7%, IIIC 1,1%, IV 24,6%). У пациентов, входящих в исследование, отсутствовали эндокринные заболевания (например, сахарный диабет), а также хронические болевые синдромы, не связанные с онкологическим заболеванием (например, постгерпетическая невралгия). Основным показанием к имплантации было проведение химиотерапии. Пациентам имплантировалась внутривенная порт-система Power Port™ isp M.R.I.™ Implantable Port, для узи навигации использовали УЗИ аппарат Mindray DC-N6 с линейным датчиком L12-4 (3-13 МГц).

Методы исследования

Общеклинические методы исследования

Использованы методы клинико-лабораторного и функционального контроля, позволяющие оценить общее состояние пациента перед имплантацией внутривенной порт-системы, что позволяло оценить анестезиологические риски, а также для учета критериев исключения. Осуществлялась оценка показателей ЧСС и среднего АД до начала процедуры, интраоперационно проводился контроль во время основных этапов имплантации порт-системы: - разрез кожи, - формирование «кармана», - имплантация порта, - ушивание раны.

Для контроля за уровнем боли, влиянием на него исследуемых методов регионарной анестезии были использованы методы лабораторного и клинического контроля.

Методы лабораторного исследования

Оценка воспалительного ответа осуществлялась: до имплантации порт-системы, через одно и трое суток после имплантации: С – реактивный белок (СРБ) – количественное определение С-реактивного белка в сыворотке и плазме иммунотурбидиметрическим методом; интерлейкина-1 β (IL-1 β) - метод основан трехстадийном «сэндвич» - варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к IL-1 β ; интерлейкина-6 (IL-6) - метод основан трехстадийном «сэндвич» - варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к IL-6.

Для определения уровней IL-6 и IL-1 β , а также СРБ проводили на полуавтоматическом анализаторе - ИФА Ридере «Anthos 2020» производства Швеция. Использовались наборы реактивов производства фирмы Вектор-Бест.

Физиологические методы исследования

Оценка боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Оценка интенсивности болевых ощущений в послеоперационном периоде проводилась на основе субъективного определения пациентом интенсивности боли по ВАШ на 100 мм линейке, где «0» нет боли, а «100» самая сильная боль.

Пациент самостоятельно делал отметку в соответствии со своими ощущениями. Расстояние между крайними положениями и отметкой пациента измерялось в миллиметрах. Оценка выполнялась в покое и при движении. Для оценки по ВАШ при движении, пациенту было рекомендовано выполнить с

максимальной амплитудой движения руками вверх в сагиттальной и фронтальной плоскости.

Статистическая обработка результатов исследований

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Microsoft Exel 2020, IBM SPSS Statistics 26.0, G*Power 3.1.9.7. Статистическая обработка строилась с учетом характера распределения полученных данных. Характер распределения полученных величин в рассматриваемых совокупностях, а также нормальность распределения количественных признаков определяли с помощью критерия Шапиро – Уилка [Гржибовский А.М. и соавт. 2016]. Описание количественных данных осуществляли с помощью медианы (Me) и квартилей. При нормальном распределении данных для сравнения между группами использовали метод ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ (англ. «One-way analysis of variances» – «One-way ANOVA»)) с поправкой Бонферони [Гржибовский А.М. и соавт. 2016]. При распределении отличном от нормального использовали непараметрический аналог - критерий Краскела -Уоллиса, для попарного апостериорного сравнения использовали метод Манна – Уитни [Гржибовский А.М. и соавт. 2016]. Сначала выполнялось сравнение групп I (МИА), группа II (БГН), группа III (СБНН), при получении статистически достоверной значимости между группами проводилось попарное сравнение групп между собой 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3 соответственно. Количественную оценку изучения связи между явлениями проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С учётом полученных данных оценки боли по ВАШ в группах исследования, наибольшей анальгетической эффективностью обладает селективная блокада надключичного нерва (III) по сравнению с местной инфильтрационной анестезией (I) и блокадой грудных нервов (II) при имплантации внутривенных порт-систем.

В группе I (МИА) интенсивность болевого синдрома по ВАШ (мм) в покое через 8, 16, 32, 72 часа составила (Me, pro 25; 75) 40 (30;50), 40 (40;50), 30 (20;30), 20 (10;20) и при движении 8, 16, 32, 72 часа составила (Me, pro 25; 75) 50 (30;60), 50 (40;60), 30 (30;40), 20 (10;20) соответственно, что значительно превышало тот же показатель в группах II (БГН) и III (СБНН) на всех этапах исследования ($p=0,001$). Установлено, что уровень боли был ниже на 20 мм на всех временных отрезках во II и III группах. Обращало на себя внимание отсутствие значимых отличий при оценке болевых ощущений между группами II (БГН) и III (СБНН) в покое ($p=0,061$, $p=0,162$, $p=0,415$, $p=0,053$) и при движении ($p=0,143$, $p=0,058$, $p=0,045$, $p=0,054$) через 8, 16, 32, 72 часа соответственно.

Роль блокады кожных нервов при регионарной анестезии часто недооценивается. Кожные нервы участвуют в формировании острой послеоперационной боли, но они также являются наиболее частой причиной послеоперационной хронической нейропатической боли [Nielsen T.D. 2022].

В исследовании Akelma H. et al. (2019) использовали блокаду шейного сплетения в сравнении с местной инфильтрационной анестезией, основной целью при блоке шейного сплетения для имплантации порт-системы в подключичной области является надключичный нерв, возможность его селективной блокады позволяет снизить объем применяемого местного анестетика, уменьшить риск блокады диафрагмального нерва. При этом качество анестезии будет сохранено. Данные предположения полностью подтвердились в нашем исследовании. Akelma H. et al. (2019) сделали схожие выводы в своей работе. Анализируя результаты нашей работы, обращало на себя внимание менее выраженная реакция ЧСС и среднего АД на этапе разреза кожи в группе селективной блокады надключичного нерва (СБНН) в сравнении с местной инфильтрационной анестезией (МИА) и блокадой грудных нервов (БГН), что дополнительно подтверждает значимость блокады кожных нервов при данной манипуляции. Так в группе селективной блокады надключичного нерва реакция ЧСС была значимо меньше на этапе разреза кожи, чем в группах блокады грудных нервов и местной инфильтрационной анестезии 80,7 ($\pm 11,3$), 90,4 ($\pm 8,7$) и 93,8 ($\pm 6,3$) уд/мин соответственно ($p=0,0001$). При формировании кармана повышение ЧСС достоверно отличалась в группе МИА в сравнении с БГН и СБНН 92,2 ($\pm 7,4$) и 81,2 ($\pm 8,6$), 83,1 ($\pm 9,8$) уд/мин ($p=0,0001$). Динамика ЧСС существенно отличалась при имплантации порта в группе БГН в сравнении с группами МИА и СБНН 77,5 ($\pm 7,7$) и 86 ($\pm 8,9$), 84,1 ($\pm 9,6$) уд/мин соответственно ($p=0,001$). Наиболее значимые изменения среднего АД наблюдались на этапе разреза кожи при сравнении групп МИА и СБНН 110 (104;115) и 97 (93;102) мм рт. ст. ($p=0,001$), а также БГН и СБНН 102 (98;110) и 97 (93;102) мм рт. ст. ($p=0,003$), чем сравнения групп МИА и БГН 110 (104;115) и 102 (98;110) мм рт. ст. ($p=0,005$) соответственно. При формировании кармана колебания среднего АД были выявлены при сравнении групп местной инфильтрационной анестезии и блокады грудных нервов 105 (99;107) и 100 (95;103) мм рт. ст. ($p=0,016$), а также местной инфильтрационной анестезии и селективной блокады надключичного нерва 105 (99;107) и 98 (93;100) мм. рт. ст. ($p=0,001$).

Преимущества блокады грудных нервов над местной анестезией при имплантации внутривенных порт-систем показаны в нескольких исследованиях [Janc J. et al. 2021, Ince M.E. et al. 2020, Piliego C. et al. 2019]. Установлено, что через 24 часа после имплантации порт-системы уровень боли по числовой рейтинговой шкале в группе блокады грудных нервов был в 3-4 раза меньше, чем в группе местной инфильтрационной анестезии [Piliego C. et al. 2019].

Преимущество регионарных методов, в частности применение блокады грудных нервов как эффективного компонента периоперационного контроля боли, с меньшей потребностью в анестетиках отмечают Bozyel S. et al. (2019), Essandoh M.K. et al. (2018), Fujiwara A. et al. (2014). Стоит отметить, что Bozyel S. et al. (2019) применили комбинацию блокады грудных нервов и местной инфильтрационной анестезии, что весьма схоже с подходом, использованным в нашей работе. Полученные авторами результаты, во многом совпадают с результатами нашего исследования.

Byager N. et al. (2014) отмечают, что инфильтрация местным анестетиком операционной раны не обеспечивает анальгезию в раннем послеоперационном периоде, что согласуется с результатами нашей работы.

Кроме того, нами было отмечено, что блокада грудных нервов также обладает достаточно выраженным анальгетическим потенциалом, сравнимым с селективной блокадой надключичного нерва. Тем не менее именно селективная блокада надключичного нерва позволяет значительно снизить используемую дозу местного анестетика и максимально уменьшить послеоперационный стресс-ответ (таблица 1).

Таблица 1 – Расход местного анестетика

	Вид блока			p
	МИА	БГН	СБНН	
Ропивакаин (мг)	150	75	10	
Дополнительно МИА (мг) Ме (pro 25; 75)	25 (18,7; 31,2)	95 (90,5; 105,5)	20 (15; 39,8)	0,001

Данные исследования также показывают, что использование регионарных методик анестезии снижает потребность в послеоперационном обезболивании, что согласуется с выводами других авторов [Janc J. et al. 2021, Ince M.E. et al. 2020] (таблица 2).

Таблица 2 – Потребность в НПВП

Показатели	Значения показателей в группах			p
	1 (МИА) n=31	2 (БГН) n=31	3 (СБНН) n=31	
Доза ибuproфена, мг/сутки Ме, (pro 25; 75)	1200 (1200; 1200)	800 (400; 800)	400 (0; 400)	0,001
Длительность применения, сутки	3	1	1	

Известно, что применение регионарной анестезии снижает воспалительный ответ, индуцированный при операциях у онкологических пациентов [Deegan C.A. et al. 2010; Zhao J. et al. 2015]. В нашем исследовании при использовании МИА при имплантации внутривенной порт-системы мы получили значимый послеоперационный стресс-ответ в первые сутки после имплантации. Уровни СРБ и IL-6 значительно выходили за пределы референсных значений и не снижались до предоперационных значений даже на третью сутки после операции, только в группе местной инфильтрационной анестезии (рисунок 1, рисунок 2).

В группе местной инфильтрационной анестезии рост уровня СРБ через сутки после установки порт - системы был значительно выше, чем в группах блокады грудных нервов и селективной блокады надключичного нерва ($p=0,000$) (рисунок 1). На третью сутки статистически значимые различия в уровне СРБ между указанными группами сохранялись ($p=0,004$). Обращает внимание, что уровень СРБ в группе местной инфильтрационной анестезии значимо превышал референсные значения ($8,05\pm2,98$ мг/л) в первые сутки после операции, в отличии

от групп блокады грудных нервов и селективной блокады надключичного нерва ($5,45\pm2,16$ и $4,97\pm2,59$ соответственно).

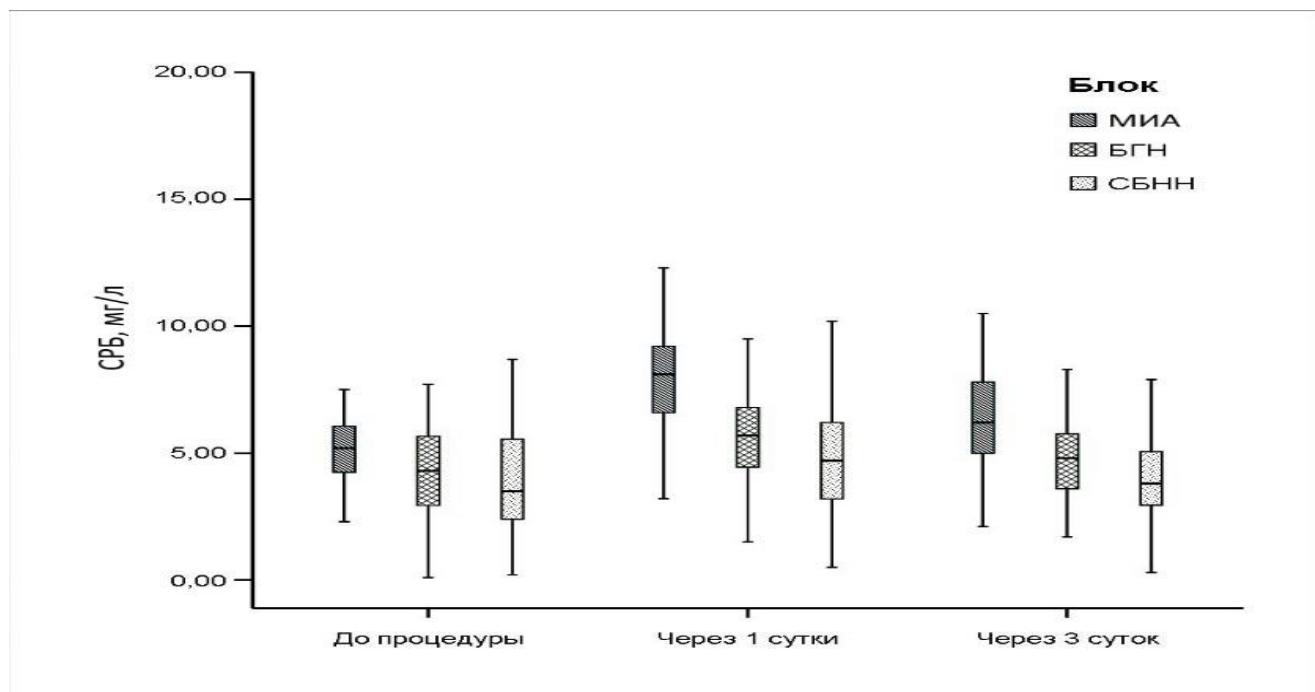


Рисунок 1 - Уровень СРБ в группах исследования (мг/л)

В группах блокады грудных нервов и селективной блокады надключичного нерва повышение уровня СРБ через сутки после операции не было статистически значимым. У 8 пациентов в группе местной инфильтрационной анестезии уровень СРБ превышал 10 мг/л, что свидетельствует о клинически значимом воспалительном состоянии [Nehring S.M., 2022].

Были получены существенные различия показателей уровня IL-6 в группах местной инфильтрационной анестезии и блокады грудных нервов через сутки после операции 5,5 (4,25;6,5) и 3,4 (1,5;6,25) пг/мл соответственно, а также на трети сутки 4,54 (3,44;6,1) и 2,8 (1,0;5,21) пг/мл ($p<0,05$) (рисунок 2).

Наиболее статистически значимые различия в уровнях IL-6 через сутки и через трое суток после операции получен между группами местной инфильтрационной анестезии и селективной блокады надключичного нерва - 5,5 (4,25;6,5) и 3,2 (2,32;5,3) пг/мл соответственно, а также на трети сутки 4,54 (3,44;6,1) и 2,2 (1,24;4,1) пг/мл соответственно. Полученные данные согласуются с утверждением, что СРБ представляет собой белок-реагент острой фазы, который в первую очередь индуцируется действием IL-6 на ген, ответственный за транскрипцию СРБ в острой фазе воспалительного/инфекционного процесса [Nehring S.M., 2022]. Известно, что СРБ и IL-6 имеют самую сильную корреляцию с выраженностью хирургической травмы, хотя СРБ, возможно, является наиболее клинически полезным из них [Watt D.G. et al., 2015]. Можно предположить, что даже малоинвазивные вмешательства у онкологических пациентов могут быть причиной значительного воспалительного ответа, когда используется только местная инфильтрационная анестезия.

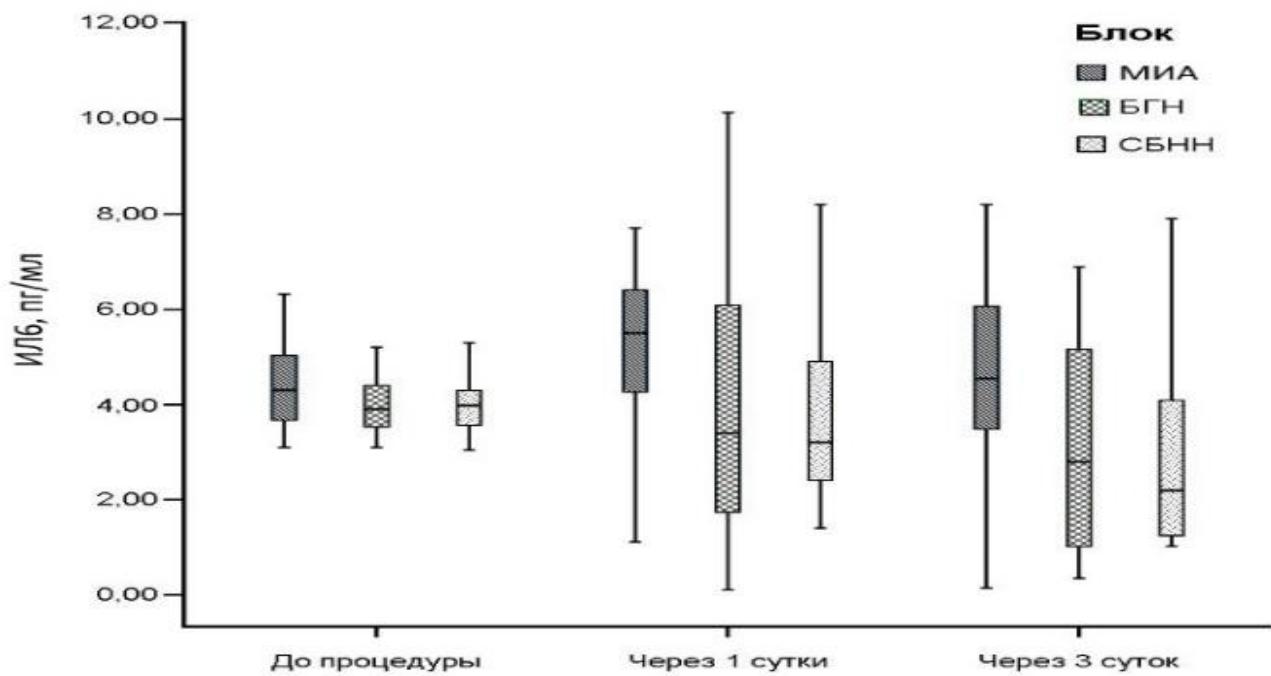


Рисунок 2 - Уровень IL-6 в группах исследования (pg/мл)

Также через сутки после операции под местной инфильтрационной анестезией мы получили статистически значимый рост уровня IL-1 β в группе местной инфильтрационной анестезии в сравнении с группой, где использовались селективная блокада надключичного нерва в сочетании с местной инфильтрационной анестезией (рисунок 3).

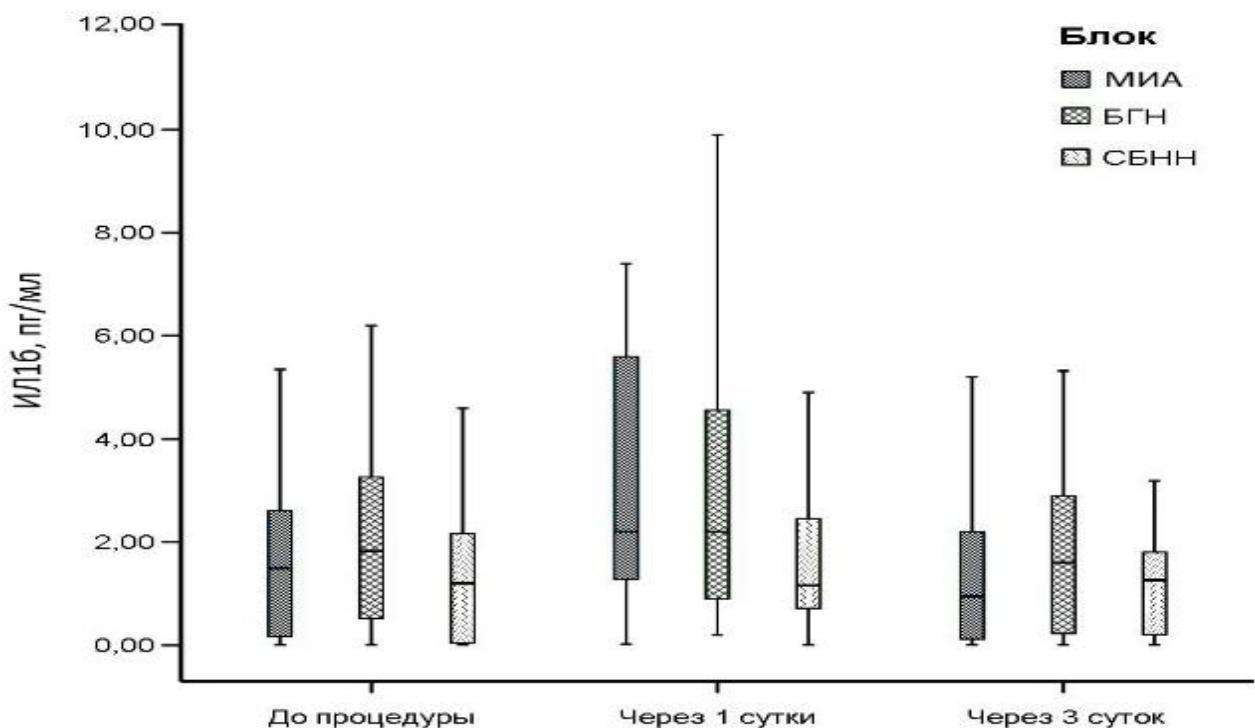


Рисунок 3 - IL 1- β в группах исследования (pg/мл)
Сравнение проводилось с помощью анализа Манна-Уитни.

При сравнении показателей IL-1 β в группах местной инфильтрационной анестезии и блокады грудных нервов в каждом контрольном периоде достоверных отличий не обнаружено: до процедуры $p=0,367$, через 1 сутки $p=0,573$, через 3 суток $p=0,345$. Значительные различия между группами местной инфильтрационной анестезии и селективной блокады надключичного нерва выявлены через 1 сутки после имплантации, уровень IL-1 β в группе местной инфильтрационной анестезии составил $Me, (pro\ 25; 75) = 2,2\ (2,31; 4,45)$ и селективной блокады надключичного нерва $(pro\ 25; 75) = 1,16\ (1,1; 2,15)$ ($p=0,011$). Также значимые различия между группами блокады грудных нервов и селективной блокады надключичного нерва выявлены через 1 сутки после имплантации, уровень IL-1 β в группе блокады грудных нервов составил $Me, (pro\ 25; 75) = 2,56\ (1,95; 3,77)$ и селективной блокады надключичного нерва $(pro\ 25; 75) = 1,16\ (1,1; 2,15)$ ($p=0,03$). На 3 сутки между группами местной инфильтрационной анестезии и селективной блокады надключичного нерва не было выявлено значимых отличий ($p=0,866$), отличий не было обнаружено и между группами блокады грудных нервов и селективной блокады надключичного нерва ($p=0,172$).

Дополнительно к его иммунорегуляторным эффектам IL-1 β представляет особый интерес, так как связан с развитием стойкой боли, в том числе при травме периферических тканей (воспалительная боль) и периферического нерва (нейропатическая боль) [Prossin A.R. et al. 2015].

При остром иммунном ответе в первую очередь секретируются цитокин фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и IL-1 β . Они вызывают вторичный иммунный ответ, при котором высвобождаются IL-6 [Guisasola M.C. et al. 2018]. Учитывая связь IL-1 β и IL-6 с уровнем воспалительной и нейропатической боли, полученные данные указывают на наибольший анальгетический эффект блокады кожных нервов и на наибольшую ноцицептивную стимуляцию из послеоперационной раны при использовании только местной инфильтрационной анестезии.

В нашем исследовании была отмечена корреляционная зависимость между уровнем боли и экспрессией провоспалительных цитокинов и СРБ. Наиболее заметная положительная корреляция отмечалась между разницей уровня IL-6 в первые сутки после операции и до операции, а также уровнем IL-6 в первые сутки после операции и уровнем боли по ВАШ через 72 часа $rho=0,511, p=0,0001$ и $rho=0,542, p=0,0001$ соответственно (рисунок 4, рисунок 5).

Кроме того, умеренная корреляция наблюдалась между СРБ через одни сутки и на третий день после операции и ВАШ в покое через 16-72 часа $rho=0,420, p=0,0001$ и $rho=0,437, p=0,0001$ соответственно. Также умеренная корреляция наблюдалась между IL-6 в первые сутки и ВАШ в покое и при движении через 16-32 часа, $rho=0,476, p=0,0001$ и $rho=0,468, p=0,0001$ соответственно.

Выявили корреляционную зависимость между интенсивностью боли и экспрессией провоспалительных цитокинов, СРБ. Также сообщается [Amano K. et al. 2021] о прямой взаимосвязи СРБ с показателями боли по цифровой рейтинговой шкале. Кроме того, сывороточные концентрации СРБ были идентифицированы как «суррогат» системного воспаления, связанный с

выживаемостью, повседневной деятельностью, физическими и психологическими симптомами [Amano K. et al., 2021].

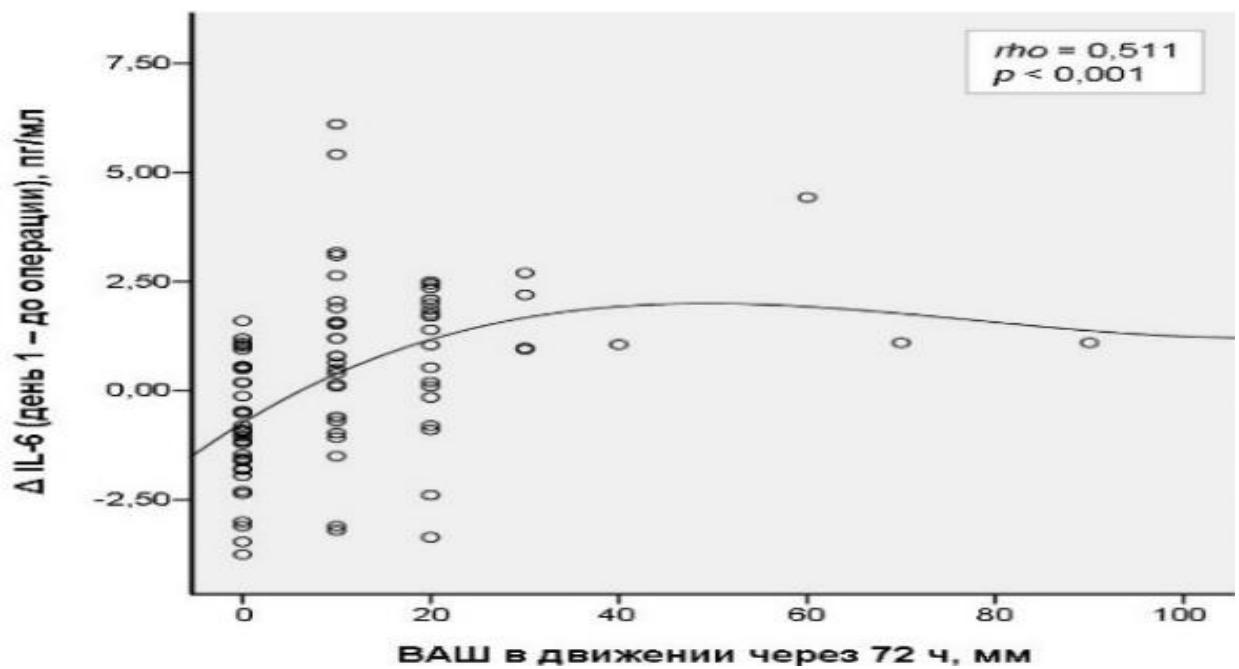


Рисунок 4 – Корреляция между разницей уровня IL-6 в первые сутки после операции и до операции с уровнем боли по ВАШ в движении через 72 часа

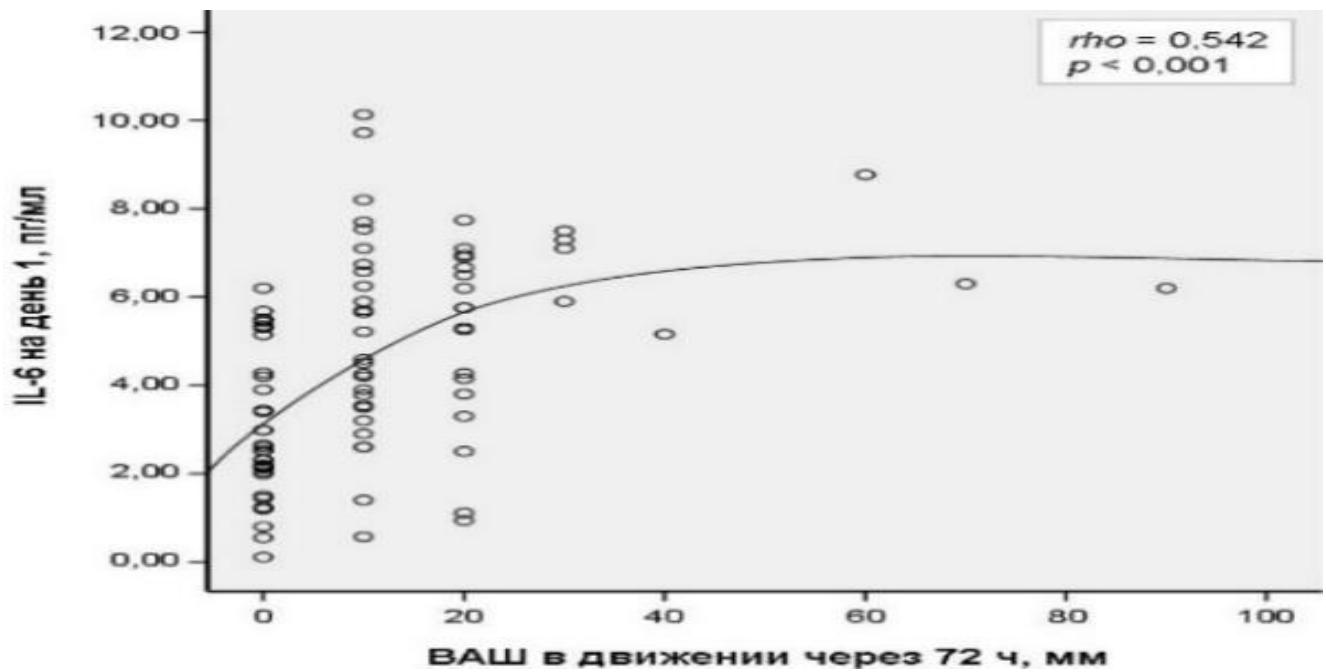


Рисунок 5 – Корреляция между уровнем IL-6 в первые сутки после операции с уровнем боли по ВАШ в движении через 72 часа

В недавнем обзоре, посвящённом periоперационной анестезиологической тактике в онкологии, авторы делают вывод, что регионарную анестезию можно рассматривать как потенциальную методику снижения реакции на хирургический

стресс, улучшения контроля боли и уменьшения числа послеоперационных осложнений, что является значительным преимуществом у онкологических пациентов [Pérez-González O. et al., 2017].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Блокада грудных нервов и селективная блокада надключичного нерва обладают хорошим анальгетическим потенциалом в течение длительного времени, что было продемонстрировано на всех контрольных отрезках времени при анализе по ВАШ, как в покое, так и при движении. Выявлено, что регионарные методы обезболивания в периоперационном периоде существенно снижают воспалительный ответ у онкологических пациентов после имплантации порт-системы.

ВЫВОДЫ

1. Селективная блокада надключичного нерва обладает наибольшим анальгетическим эффектом, в сравнении с местной инфильтрационной анестезией и блокадой грудных нервов при имплантации внутривенной порт-системы. Что было подтверждено меньшим колебанием показателей ЧСС, среднего АД на основных этапах операции (разрез кожи, имплантация порт-системы). Интенсивность боли по ВАШ через 8, 16, 32, 72 часа была в два раза меньше в группе селективной блокады надключичного нерва после имплантации порт-системы.
2. Блокада грудных нервов и селективная блокада надключичного нерва позволяют нивелировать воспалительный стресс-ответ после имплантации внутривенной порт-системы. Изменения уровня СРБ, IL-1 β , IL-6 через 1 сутки после имплантации в группах блокады грудных нервов и селективной блокады надключичного нерва были в 1,5-2 раза меньше, чем в группе местной инфильтрационной анестезии.
3. Уровень воспалительного стресс-ответа после имплантации порт-системы значимо взаимосвязан с данными визуальной аналоговой шкалы. Наиболее заметная положительная корреляция отмечалась между разницей уровня IL-6 в первые сутки после операции и до операции, а также уровнем IL-6 в первые сутки после операции и уровнем боли по ВАШ через 72 часа.
4. Селективная блокада надключичного нерва требует наименьшего количества ропивакаина (10 мг, дополнительно местной инфильтрационной анестезии 20 (15; 39,8) мг) в сравнении с местной инфильтрационной анестезией (150 мг, дополнительно местная инфильтрационная анестезия 25 (18,7; 31,2) мг) и блокадой грудных нервов (75 мг, дополнительно местная инфильтрационная анестезия 95 (90,5; 105,5) мг) при имплантации внутривенной порт-системы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При имплантации внутривенных порт-систем у онкологических пациентов целесообразно использовать методики регионарной анестезии, так как они значительно улучшают качество периоперационной анальгезии, а также снижают послеоперационный стресс-ответ.

2. Наиболее предпочтительным методом регионарной анестезии при имплантации порт-систем является блокада надключичного нерва, требующая наименьшего количества местного анестетика (ропивакаин 0,5% - 2 мл) и обладающая наибольшим анальгетическим потенциалом.
3. Рекомендуется применение блокады грудных нервов (ропивакаин 0,5% - 15 мл) для имплантации внутривенных порт-систем, когда выполнение блока надключичного нерва невозможно.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

В дальнейшем необходимо уделить больше внимания причинам возникновения, профилактики и купирования процедурной боли у онкологических пациентов. Более широко использовать на практике методики регионарной анестезии при имплантации порт-систем. Целесообразно продолжить накопление опыта применения регионарных методов с целью оценки их влияния на periоперационную анальгезию и воспалительный стресс-ответ. Учитывая позитивное влияние селективной блокады надключичного нерва и блокады грудных нервов на качество periоперационной анальгезии, перспективным направлением является изучение других методов регионарной анестезии и их сочетаний, которые можно будет использовать при имплантации порт-систем.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Бочкарёва, Н.А. Ультразвук-ассистированная блокада нервов нейрофасциального пространства мышцы, выпрямляющей спину, на поясничном уровне при тотальном эндопротезировании тазобедренного сустава. Описание серии клинических случаев / Н.А. Бочкарёва, Э.Э. Антипин, Д.А. Свирский, А.Т. Ибрагимов, **М.П. Яковенко**, В.С. Котляр // **Регионарная анестезия и лечение острой боли.** – 2019. – Том 13, № 1–4. – С. 17–21. (ВАК)
2. Свирский, Д.А. Криоанальгезия. Обзор литературы / Д.А. Свирский, Э.Э. Антипин, Н.А. Бочкарёва, А.Т. Ибрагимов, **М.П. Яковенко**, Э.В. Недашковский // **Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.** – 2020. - № 4. – С. 58–73. (ВАК)
3. Яковенко М.П. Сравнение эффективности регионарных методов под контролем ультразвука для послеоперационной анальгезии, при имплантации постоянных внутривенных порт-систем у пациентов онкологического профиля / Яковенко М.П., Антипин Э.Э., Бочкарёва Н.А., Ибрагимов А.Т. // Сборник тезисов IX Беломорского симпозиума. – 2022. – С. 73-74.
4. Королева Н. И. Сравнение анальгетической эффективности ESP-блока с ТАР-блоком при лапароскопических холецистэктомиях в амбулаторной хирургии / Королева Н. И., Антипин Э. Э., Дроботова Е. Ф., Яковенко М. П., Макаров О. В. // Сборник тезисов IX Беломорского симпозиума. – 2022. – С. 124-125.
5. Яковенко М.П. Аналгетический потенциал селективной блокады надключичного нерва при имплантации постоянной внутривенной порт системы / Яковенко М.П., Антипин Э.Э., Бочкарёва Н.А., Королева Н.И., Дроботова Е.Ф. //

Сборник тезисов. XX Съезд федерации анестезиологов и реаниматологов России. Форум анестезиологов и реаниматологов России. – 2022. – С. 189.

6. Петрушин, А.Л. Современные представления о комплексном регионарном болевом синдроме / А.Л. Петрушин, Э.Э. Антипин, С.В. Брагина, **М.П. Яковенко**, Н.А. Бочкарева, Н.И. Королёва // **Регионарная анестезия и лечение острой боли.** – 2022. – Том 16, № 1. – С. 5–21. (ВАК)
7. **Яковенко, М.П.** Модифицированные блокады надключичного и грудных нервов при имплантации внутривенной порт-системы у онкологических пациентов – анальгетический потенциал и влияние на воспалительный ответ / **М.П. Яковенко**, Э.Э. Антипин, Н.А. Бочкарева, Н.И. Королева, Е.Ф. Дроботова, Э.В. Недашковский // **Общая реаниматология.** – 2023. – Том 19, № 3. – С. 28-38. (Scopus)

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АКП – анальгезия, контролируемая пациентом

БГН – блокада грудных нервов

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения

ВРШ – вербальная рейтинговая шкала

МИА – местная инфильтрационная анестезия

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

СБНН – селективная блокада надключичного нерва

срАД – среднее артериальное давление

СРБ – С-реактивный белок

СТМА – системная токсичность местных анестетиков

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЦОГ – циклооксигеназы

ЧРШ – числовая рейтинговая шкала

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКС – электрокардиостимулятор

ASM – anterior scalenus muscle (передняя лестничная мышца)

ERAS – Enhanced Recovery After Surgery (ускоренное восстановление после хирургического вмешательства)

IL-1 β – интерлейкин-1 β

IL-6 – интерлейкин-6

L SCN – lateral supraclavicular nerve (латеральная ветвь надключичного нерва)

M SCN – medial supraclavicular nerve (медиальная ветвь надключичного нерва)

MPQ – McGill Pain Questionnaire (опросник Мак Гилла)

MSM – middle scalenus muscle (средняя лестничная мышца)

NK-клетки – Natural killer cells (естественные киллеры)

PECS – pectoralis nerve (грудные нервы)

SCN – supraclavicular nerve (надключичный нерв)

TNF- α – tumor necrosis factor-alpha (фактор некроза опухоли альфа)