

*На правах рукописи*



**АВETИCЯН ВAАГН АШOТОВИЧ**

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

3.1.12. – Анестезиология и реаниматология

Автореферат  
диссертации на соискание учёной степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2023

Работа выполнена 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.

**Научный руководитель**

доктор медицинских наук, профессор **Корячкин Виктор Анатольевич**

**Официальные оппоненты:**

**Храпов Кирилл Николаевич**, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, научно-клинический центр анестезиологии и реаниматологии, главный научный сотрудник; кафедра анестезиологии и реаниматологии, профессор, (г. Санкт-Петербург).

**Спасова Арина Павловна**, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, медицинский институт имени профессора А.П. Зильбера, кафедра лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом критической и респираторной медицины, профессор, (г. Петрозаводск).

**Ведущая организация:**

федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (г. Архангельск).

Защита состоится «18» декабря 2023 г. в 13:30 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 при федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Тореца, д.39. к.2) и на сайте [www. gpmu.org](http://www.gpmu.org)

Автореферат разослан «\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
Д.М.Н., доцент

Пшениснов К.В.

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность темы**

Болевой синдром в послеоперационном периоде остается серьезной медицинской проблемой. После абдоминальных операций боль различной интенсивности фиксировалась у 70 % - 80 % пациентов, при этом адекватная анальгезия отмечалась у менее чем 50 % больных [Pirie K. et al., 2022; 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) 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, к которым относятся блокада поперечного пространства живота, блокада влагалища прямой мышцы живота (БВПМЖ), паравертебральная блокада, инфузия в рану раствора местного анестетика и др. [Rawal N., 2021]. 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].

Различные методы анестезии и анальгезии при раке желудка могут по-разному влиять на вероятность рецидивов и метастазирования опухоли [Чайка А.В. с соавт., 2019; Choi W.J. et al., 2017]. 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., Wijesundera D.N., 2019], однако роль методов обезболивания в улучшении результатов операции остается неоднозначной.

### **Степень разработанности темы исследования**

Оптимальная стратегия борьбы с острой болью заключается в мультимодальном подходе, который позволяет повысить эффективность, снизить

частоту побочных эффектов и минимизировать потребность в опиоидах [Chen Y.K., et al., 2021]. В научной литературе представлено множество рекомендаций по предупреждению интраоперационного стресса в ответ на хирургическую травму [Страшнов В.И. с соавт., 2015; Carlson L.E. et al., 2019]. Тем не менее, несмотря на достижения в изучении механизмов послеоперационной боли, внедрение современных методов анальгезии, послеоперационная боль остается достаточно значимой и не до конца разрешенной проблемой [Овечкин А.М. соавт., 2019]. 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.

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 блокада влагалища прямых мышц живота и внутривенная инфузия лидокаина является альтернативами 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 влагалища прямых мышц живота после обширных оперативных вмешательств на органах верхнего этажа брюшной полости обладает менее выраженной анальгетической эффективностью по сравнению с продленной эпидуральной анальгезии 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 сопровождалась 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 СГПМПУ Минздрава России (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 ФГБОУ ВО СГПМПУ Минздрава России (г. Санкт-Петербург).

### **Публикации**

По материалам диссертации опубликованы 4 печатные работы, все из которых в научных рецензируемых журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства науки и высшего образования 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 самостоятельно систематизировал результаты исследования и провел статистическую обработку данных.

### **Структура диссертации**

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

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **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 СГПМПУ Минздрава России (СПб) и отделении анестезиологии и реанимации ГБУЗ «НИИ –



Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» Минздрава Краснодарского края (г. Краснодар). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СГПМПУ Минздрава России (протокол № 1/6 от 16.01.2020г).

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

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

Все пациенты прооперированы в условиях многокомпонентной общей анестезии с применением пропофола (1,5-2 мг/кг), фентанила (2-3 мкг/кг) и рокурония бромид (0,6 мг/кг) в условиях ИВЛ с ингаляцией севофлюрана.

Из 149 пациентов, подвергнутых панкреатодуоденальным резекциям и гастрэктомиям, были исключены 29 больных. В исследование были включены 120 пациентов, разделенных на группы: для послеоперационной анальгезии у пациентов 1-й группы ( $n = 40$ ) использовали ЭА, у пациентов 2-й группы ( $n = 40$ ) БВПМЖ, у пациентов 3-й группы ( $n = 40$ ) применяли внутривенную инфузию лидокаина.

В периоперационном периоде применяли эпидуральную инфузию 0,2% раствора ропивакаина со скоростью 6–10 мл/ч. БВПМЖ осуществляли путем установки с обеих сторон катетеров во влагалища прямых мышц живота в конце операции с последующей инфузией 0,2% раствора ропивакаина со скоростью 10–12 мл/ч. Лидокаин перед операцией вводили в виде болюса (1 мг/кг) с последующей инфузией со скоростью 1-1,5 мг/кг/ч, после операции - 1,0 мг/кг\*ч.

Из 89 пациентов, перенесших радикальную операцию по поводу рака желудка с лимфодиссекцией, были исключены 38 пациентов. В исследование были

включены 51 больных, разделенных на группы: для послеоперационной анальгезии у пациентов 1-й группы ( $n = 27$ ) использовали ЭА по схеме, приведенной выше, у пациентов 2-й группы ( $n = 24$ ) – трамадол 100 мг внутривенно при 4 см ВАШ и выше.

В послеоперационном периоде все пациенты получали ацетаминофен 1000 мг 3-4 раза в сутки, кетопрофен 100 мг 2 раза в сутки.

В послеоперационном периоде всем пациентам осуществляли регистрацию частоты сердечных сокращений (ЧСС), систолического и диастолического артериального давления, среднего артериального давления (САД), пульсоксиметрию, элеткрокардиографию (ЭКГ) при помощи полифункционального монитора Drager Primus infinity Delta XL.

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

Сроки восстановления перистальтики кишечника оценивали через 8 ч., 16 ч. и 24 ч. после проведенного оперативного вмешательства с помощью аппарата УЗИ Siemens ACUSON S2000. Фиксировали также время отхождения газов, первого стула, начала энтерального питания, частоту развития гастростаза.

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.

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 9-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.

Проточно-цитометрическая детекция клеток выполнена на проточных цитофлуориметрах FACScan и FACS Calibur, Becton Dickinson. Определение содержания интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-10 (ИЛ-10), 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-ьи (3-й этап) и 9-е (4-й этап) сутки послеоперационного периода.

### **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).

### **Результаты собственных исследований**

При сравнении уровня боли в покое (рисунок 1а) между группами с ЭА (1-я группа,  $n=40$ ) и БВПМЖ (2-я группа,  $n=40$ ) были получены различия непосредственно сразу после операции (1-я 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 ч. (1-я 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 ч. 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,  $p=0,001$ . Через 24 ч. после операции в состоянии покоя статистически значимых различий в показателях интенсивности боли не наблюдалось ( $p=0,061$ ).

Через 8 ч. после операции уровень боли при активизации (рисунок 1б) составлял в 1-й 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 ч. 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 ( $p=0,138$ ).

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

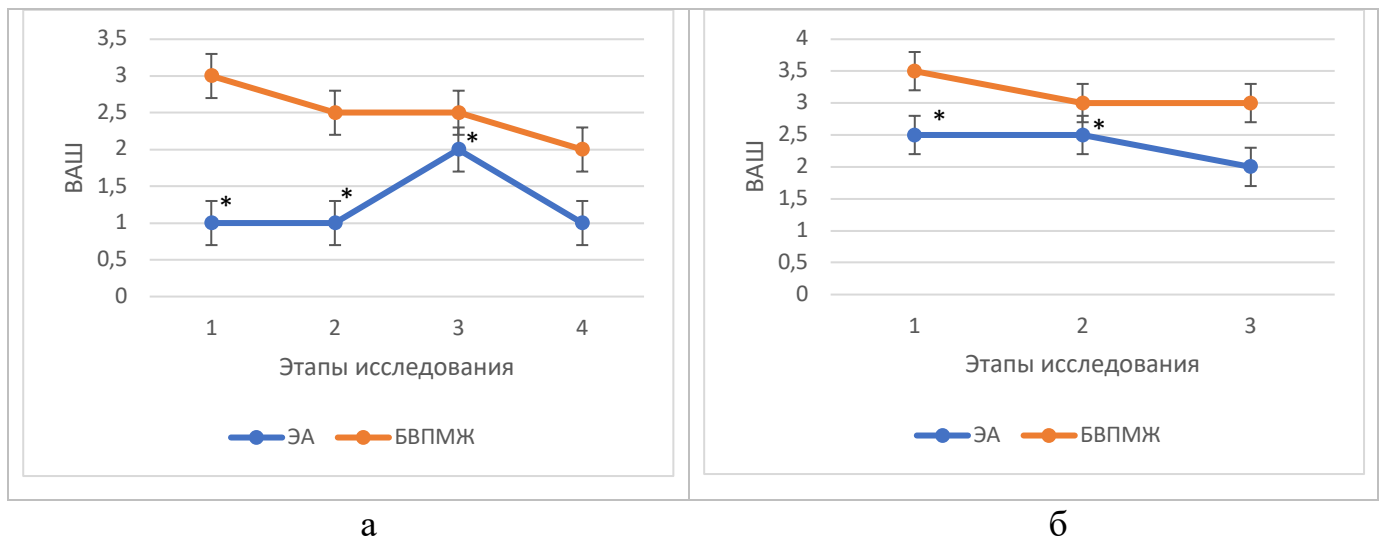


Рисунок 1 -Интенсивности болевого синдрома в покое (а) и при активизации (б) по ВАШ см (Me [Q1-Q3]). Этапы исследования (а): 1 - сразу после операции, 2 - через 8 часов, 3 – через 16 часов, 4 – через 24 часа; этапы исследования (б): 1 - через 8 часов, 2 – через 16 часов, 3 – через 24 часа.

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

При сравнении средних значений ЧСС между группами с ЭА и БВПМЖ 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.

При сравнении средних значений САД между группами сразу после операции получены статистически значимые ( $p=0,021$ ) различия:  $78,8 \pm 0,6$  мм.рт.ст. и  $80,1 \pm 0,5$  мм.рт.ст. соответственно. Через 12 часов САД составляло в 1-й группе -  $66,7 \pm 0,8$  мм.рт.ст., во 2-й группе -  $79,1 \pm 0,4$  мм.рт.ст. ( $p=0,001$ ), 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. ( $p=0,001$ ).

При использовании ЭА шансы развития артериальной гипотонии, требующей коррекции инфузией норадреналином, увеличивались в 8,130 раз (95% ДИ: 1,686–

40,000), шансы развития ортостатических реакций - в 9,709 раза (95% ДИ: [1,157–83,333]).

Отхождение газов наблюдалось в 1-й группе через 28,0 [24,0–33,0] часов против 31,0 [29,0–34,0] часов, во 2-й группе ( $p=0,016$ ). Отхождение первого стула также наблюдалось раньше в группе ЭА через 38,0 [32,0–44,0] часов, в группе БВПМЖ - через 46,5 [44,0–49,0] часов ( $p=0,001$ ). Энтеральное питание начинали значительно 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 ( $p=0,046$ ) соответственно.

При оценке возникновения перистальтической волны после оперативного вмешательства между группами ЭА и БВПМЖ через 8 часов не было получено статистически значимых ( $p=0,378$ ) различий, тогда как через 16 часов статистически значимая ( $p=0,022$ ) разница имелаась и шансы появления перистальтической волны в группе с ЭА увеличивались в 3,4 раза (95% ДИ: 1,2–10,0). Через 24 часа после оперативного вмешательства между группами также было получено статистически значимое ( $p=0,017$ ) различие. Шансы появления перистальтической волны в группе с эпидуральной анальгезией увеличивались в 3,3 раза (95% ДИ: 1,2–8,8).

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).

При сравнении медиан длительности пребывания в отделении реанимации в послеоперационном периоде между группами не было получено значимых различий (1-я группа - 2,0 [2,0–3,0] суток, 2-я группа - 2,0 [2,0–3,0] суток ( $p=0,238$ )).

При сравнении интенсивности боли в покое между группами с ЭА (1-я группа) и внутривенной инфузией лидокаина (3-я группа) были получены различия непосредственно сразу после операции: в 1-й группе - 1,0 (1,0–2,0) см по ВАШ, в 3-й группе - 2,0 [2,0–4,0] см по ВАШ ( $p < 0,001$ ) и через 24 часа после операции: в 1-й группе - 1,0 [1,0–2,0] см по ВАШ, в 3-й группе - 2,0 [1,0–2,0] см по ВАШ ( $p=0,013$ ). 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 рисунке 2а.

При сравнении уровня боли при активизации (рисунок 2б) между группами были получены статистически значимые различия. Через 8 часов после операции уровень боли при активизации составлял в 1-й группе - 2,5 [2,0–3,0] см по ВАШ, в 3-й группе - 4,0 [3,0–4,0] см по ВАШ ( $p < 0,001$ ). Через 16 часов после оперативного вмешательства уровни болевых ощущений составляли 2,5 [2,0–3,0] см по ВАШ и 3,5 [3,0–4,0] см по ВАШ ( $p < 0,001$ ) соответственно. Через 24 часа после операции уровень боли в 1-й группе составлял 2,0 [2,0–3,0] см по ВАШ, в 3-й – 3,0 [2,0–3,0] см по ВАШ ( $p=0,002$ ).

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),  $p=0,252$ ).

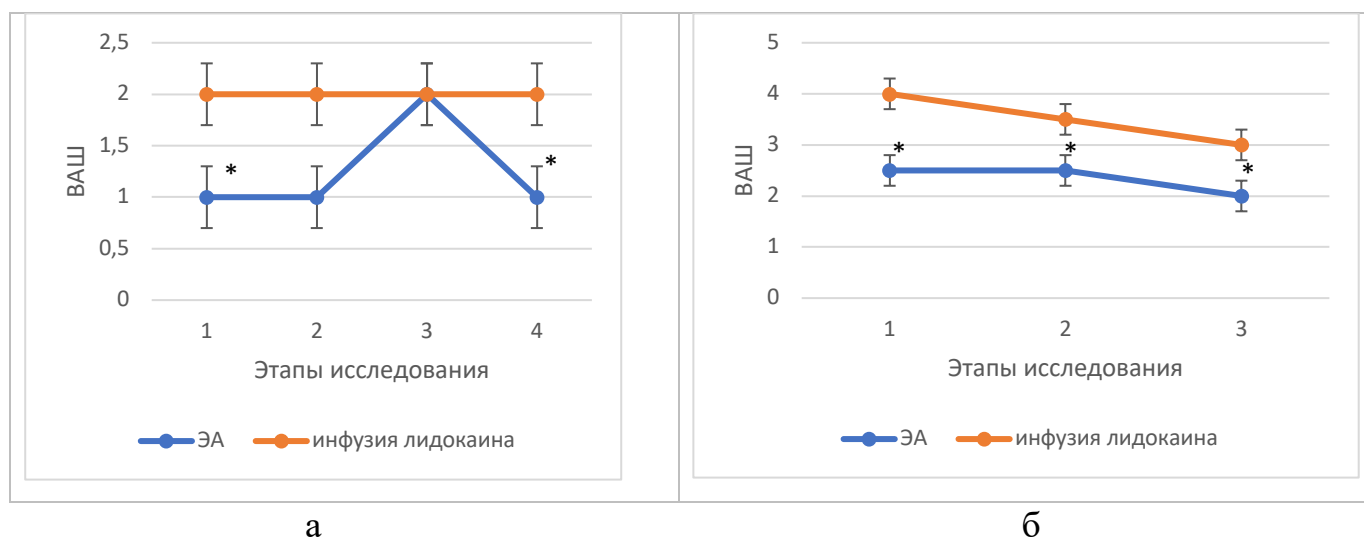


Рисунок 2 - Оценка интенсивности болевого синдрома в покое и при активизации по визуальной аналоговой шкале, см (Me [Q1-Q3])

Этапы исследования (а): 1 - сразу после операции, 2 - через 8 часов, 3 – через 16 часов, 4 – через 24 часа; этапы исследования (б): 1 - через 8 часов, 2 – через 16 часов, 3 – через 24 часа

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

При сравнении средних значений ЧСС между исследуемыми группами с помощью t-критерия Стьюдента в показателях сразу после операции и через 12 часов 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 ( $p=0,010$ ).

При сравнении средних значений САД между группами сразу после операции статистически значимых различий не выявлено ( $p=0,868$ ). При сравнении показателей через 12 часов после операции САД в 1-й группе составляло или  $66,7 \pm 0,8$  мм.рт.ст., в 3-й группе -  $74,0 \pm 0,6$  мм.рт.ст. ( $p=0,001$ ), через 24 часа - в 1-й группе составляли  $75,8 \pm 0,5$  мм.рт.ст., в 3-й группе -  $80,7 \pm 0,6$  мм.рт.ст. ( $p=0,001$ ).

Шансы развития артериальной гипотонии, требующей коррекции инфузией норадреналина при использовании эпидуральной блокады увеличивались в 6,061 раз (95% ДИ: 1,180–31,250), шансы развития ортостатических реакций - в 9,709 раз по сравнению с внутривенной инфузией лидокаина (95% ДИ: 1,157–83,333).

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).

При оценке возникновения перистальтики после оперативного вмешательства между группами ЭА и внутривенной инфузией лидокаина через 8 часов было получено статистически значимое ( $p=0,035$ ) различие. 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 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). При сравнении частоты появления перистальтической волны через 24 часа

после оперативного вмешательства между группами не было получено статистически значимых различий ( $p=1,000$ ).

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).

Таблица 1 - 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 ( $p < 0,05$ ).

Длительность пребывания пациентов в отделении реанимации не имела статистической значимости: в 1-й группе - 2,0 (2,0–3,0) суток, в 3-й группе - 2,0 (2,0–4,0) суток ( $p=0,579$ ).

Пациенты, перенесшие радикальную операцию по поводу рака желудка с лимфодиссекцией, были разделены на две группы: в 1-й группе использовали общую анестезию в сочетании с ЭА, во 2-й группе – общую анестезию с послеоперационным внутривенным введением анальгетиков.

Перед проведением анестезии содержание субпопуляций Т-лимфоцитов:  $CD^{3+}$ ,  $CD^{4+}$  и  $CD^{8+}$  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  $CD^{3+}$ ,  $CD^{4+}$  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  $CD^{3+}$  в обеих группах не отличались от исходных, содержание  $CD^{4+}$  было ниже по сравнению с исходными данными, при этом уровень  $CD^{4+}$  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  $CD^{3+}$ ,  $CD^{4+}$  по сравнению с исходными показателями. При сравнении содержания Т-клеток оказалось, что в 2-й группе снижение Т-клеток  $CD^{3+}$  и  $CD^{4+}$  было более выражено ( $p < 0,05$ ) по сравнению с 1-й группой (рисунок 3а, рисунок 3б).

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

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

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 4а).

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 4б).

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

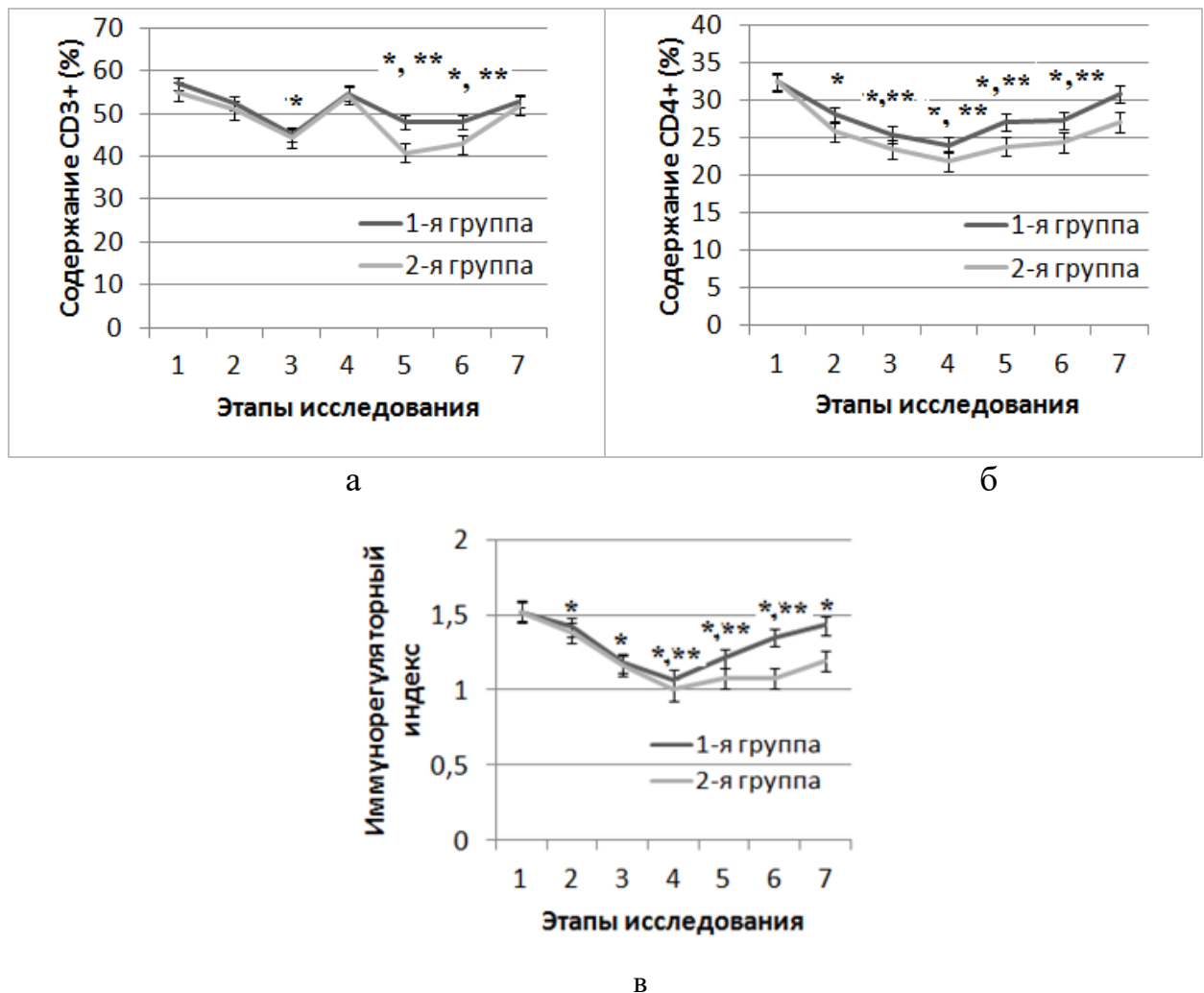
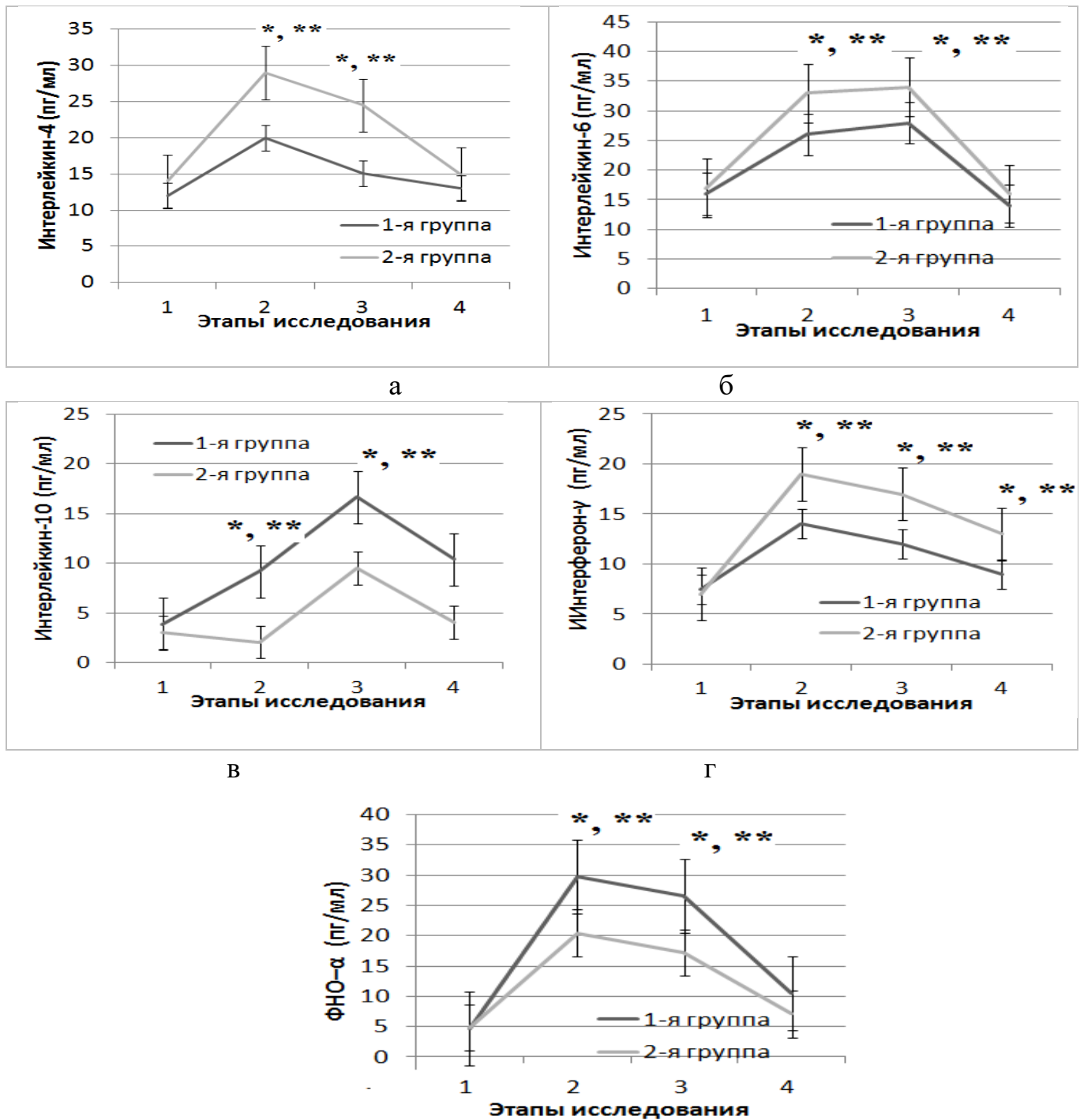


Рисунок 3. Динамика изменений содержания Т-клеток CD3<sup>+</sup>(а), CD4<sup>+</sup>(б) и иммунорегуляторного индекса (в) в периоперационном периоде. 1-я группа – эпидуральная аналгезия, 2-я группа – внутривенное введение аналгетиков. Этапы исследования: 1 - перед анестезией; 2 — через 90 мин после 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.

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 4в).



д

Рисунок 4. Изменение содержание ИЛ-4 (а), ИЛ-6 (б), ИЛ-10 (в), интерферона-γ (г) и ФНО-α (д) в послеоперационном периоде. 1-я группа – эпидуральная аналгезия, 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 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 2-е сутки послеоперационного периода содержание IFN- $\gamma$  в первой группе достоверно ( $p < 0,05$ ) превышало содержание IFN- $\gamma$  во второй группе (рисунок 4г). 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-ьи 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 (рисунок 4д).

## 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 владалища 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 ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Шолин, И.Ю. Оценка эффективности блокады влагалища прямых мышц живота после обширных абдоминальных операций / И. Ю. Шолин, В. А. Аветисян, Б. С. Эзугбая [и др.] // **Регионарная анестезия и лечение острой боли.** – 2018. – Т. 12, № 1. – С. 37-40.

2. Шолин, И.Ю. Применение инфузии лидокаина для анальгезии профилактики пареза кишечника после обширных абдоминальных оперативных вмешательств / И. Ю. Шолин, В. А. Аветисян, Б. С. Эзугбая [и др.] // **Регионарная анестезия и лечение острой боли.** – 2018. – Т. 12, № 2. – С. 107-112.

3. Эзугбая, Б.С. Сравнение методов анальгезии у пациентов после операций на поджелудочной железе: когортное ретроспективное исследование / Б. С. Эзугбая, С. А. Федоров, В. А. Аветисян [и др.] // **Регионарная анестезия и лечение острой боли.** – 2022. – Т. 16, № 3. – С. 219-230.

4. Аветисян, В.А. Влияние эпидуральной блокады на некоторые показатели иммунитета в периоперационном периоде: рандомизированное контролируемое исследование / В. А. Аветисян, Б. С. Эзугбая, В. А. Корячкин [и др.] // **Регионарная анестезия и лечение острой боли.** – 2023. – Т. 17, № 1. – С. 13-24.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БВПМЖ – блокада влагалища прямых мышц живота;

ВАШ – визуально-аналоговая шкала;

ИЛ – интерлейкин;

ИРИ – иммунорегуляторный индекс;

САД – среднее артериальное давление;

ФНО $\alpha$  – фактор некроза опухоли;

ЧСС – частота сердечных сокращений;

ЭА – эпидуральная анальгезия;

ЭКГ – электрокардиография;

INF $\gamma$  – интерферон.