

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

На правах рукописи

АЛИМХАНОВА ГУЛЬШАТ НУРМУРАТКЫЗЫ

АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ОПЕРАТИВНОМ ЛЕЧЕНИИ ВРОЖДЕННЫХ ПОРОКОВ
РАЗВИТИЯ АНОРЕКТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
заслуженный деятель науки
Российской Федерации,
д.м.н., профессор
Ю.С. Александрович

Санкт-Петербург

2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1 АНЕСТЕЗИЯ ПРИ КОРРЕКЦИИ АНОРЕКТАЛЬНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ У ДЕТЕЙ (обзор литературы)	11
1.1 Эпидемиология врождённых пороков развития аноректальной области у детей	11
1.2 Анестезиологическое обеспечение у детей с пороками развития аноректальной области	14
1.2.1 Общая анестезия	15
1.2.2 Регионарная анестезия	19
1.2.2.1 Спинальная анестезия	20
1.2.2.2 Каудальная анестезия	21
1.2.2.3 Эпидуральная анестезия	24
1.3 Комбинированная анестезия при колоректальных операциях	28
1.4 Анальгезия в раннем послеоперационном периоде после коррекции аноректальных пороков	30
1.4.1 Оценка интенсивности боли	31
1.4.2 Послеоперационная анальгезия	34
ГЛАВА 2 ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Характеристика пациентов	39
2.2 Методы исследования	41
2.3 Принципы составления формализованной карты	43
2.4 Статистический анализ данных	44
ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ	45
3.1 Влияние анестезии на показатели гемодинамики при коррекции аноректальных аномалий у детей	45
3.2 Показатели стресс-ответа в зависимости от методики анестезии	55

3.3 Оценка эффективности анальгезии в периоперационном периоде	61
ГЛАВА 4 ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ	68
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	75
ВЫВОДЫ	79
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	80
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	81
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	82
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	83

ВВЕДЕНИЕ

АКТУАЛЬНОСТЬ

Аноректальные мальформации (АРМ) относятся к относительно часто встречающейся патологии (1:5000 новорождённых), причём тенденция к снижению числа этих пороков в течение многих десятилетий наблюдения не прослеживается [6, 66]. Степень тяжести АРМ варьирует от относительно благоприятных форм с наружными свищами (промежностные и ректо-вестибулярные фистулы) до сложных поражений – персистирующая клоака и экстрофия клоаки [3, 18, 235]. Нет других врождённых аномалий, которые бы имели такое большое количество различных вариантов и форм патологии, наиболее частыми из которых являются атрезия ануса и прямой кишки (более 85%). Оперативная коррекция этих пороков остаётся одной из сложных проблем в хирургии детского возраста, поскольку задачей хирурга является не только восстановление анатомии аноректальной области, но и создание условий для нормального функционирования повреждённых органов [2, 3, 23, 45, 70, 226]. Успеху операции и минимизации риска осложнений способствуют совершенствование хирургической техники и оптимально подобранный вариант анестезиологического обеспечения [77, 121, 197].

Однако, несмотря на появление инновационных технологий и их широкое применение в педиатрической хирургической практике, смертность при аноректальных мальформациях в структуре множественных врождённых пороков развития значительно выше по сравнению с группой детей, где имелаась только одна аномалия, что особенно справедливо для недоношенных новорождённых [53].

Увеличивает частоту осложнений периоперационный стресс, выраженность которого зависит, в том числе, от методики используемой анестезии [22, 173, 213]. Именно поэтому, целью анестезии при хирургической коррекции у детей с аноректальными аномалиями является минимизация стресса, поддержание

адекватного системного кровотока и оксигенации для предотвращения и устранения ишемии кишечника, которые могут оказать негативное влияние на исход операции. Для этого используют адекватную премедикацию, мультимодальную анальгезию в периоперационном периоде и сбалансированную инфузионно-трансфузионную терапию [1, 19].

Операции при АРМ из-за мощной афферентной ноцицептивной импульсации из зоны хирургического вмешательства всегда сопряжены с выраженным болевым ответом, что делает антистрессорную защиту средствами общей анестезии во многих случаях не совсем достаточной [111, 200].

С целью снижения анестезиологического риска детям с патологией органов таза и промежности подбирают такие стресс-протективные методы анестезиологического обеспечения, которые, с одной стороны, будут максимально эффективны для ребёнка, а с другой – не окажут негативного влияния на функцию жизненно важных органов и систем организма. Таким характеристикам соответствуют регионарные методы анестезии – эпидуральная, каудальная и спинальная.

Регионарные блокады обеспечивают эффективную операционную и послеоперационную анальгезию с сохранением сознания, спонтанного дыхания и низким риском респираторных осложнений.

Эпидуральная и каудальная анестезия широко распространены и хорошо изучены, но при этом, до настоящего времени нет единства мнений о выборе метода анестезии у детей с аноректальными пороками, недостаточно полно изучен вопрос о гемодинамическом профиле и динамике маркеров стресса в интраоперационном и раннем послеоперационном периоде.

Все это создаёт предпосылки к более подробному исследованию показателей центральной гемодинамики и биохимических констант при центральных блокадах, тотальной внутривенной и комбинированной анестезии у детей с аноректальными пороками с целью оптимального выбора анестезии при данном виде оперативного вмешательства [78].

СТЕПЕНЬ РАЗРАБОТАННОСТИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Коррекция аноректальных аномалий относится к группе обширных хирургических вмешательств и сопровождается активацией всех системных метаболических и гормональных механизмов, отражающих степень выраженности хирургического стресса и интенсивности боли, что свидетельствует о необходимости адекватного обезболивания в послеоперационном периоде и является одним из решающих факторов, оказывающих существенное влияние на исход лечения [68, 78, 121, 122, 142].

Частота краткосрочных и долгосрочных осложнений после хирургической коррекции АРМ у детей, по-прежнему, остаётся достаточно высокой, что свидетельствует о необходимости улучшения качества оказания помощи данной категории пациентов [201].

Появляется всё больше работ, свидетельствующих о необходимости отказа от рутинного применения опиатов и более широкого использования концепции мультимодальной анальгезии, одним из компонентов которой при открытых хирургических вмешательствах может быть регионарная анестезия и анальгезия. По мнению большинства авторов, мультимодальная анальгезия в идеале должна быть начата уже в интраоперационном периоде и продолжена после операции [68, 69, 121].

В настоящее время отсутствуют чёткие схемы анестезии и периоперационной анальгезии с использованием методик регионарного обезболивания, эффективность и безопасность применения которых у детей раннего возраста с пороками развития аноректальной области была бы однозначно доказана.

В связи с этим оценка эффективности различных методов анестезиологического обеспечения и послеоперационного обезболивания у детей, подвергшихся хирургической коррекции аноректальных мальформаций, направленных на поиск наиболее оптимальных из них, сохраняет свою актуальность.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Повысить эффективность анестезиологического обеспечения при хирургических вмешательствах у детей с врождёнными пороками развития аноректальной зоны на основе сравнительного анализа различных методов анестезии и выбора оптимального из них.

ЗАДАЧИ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Изучить влияние анестезии на показатели гемодинамики при коррекции аноректальных аномалий у детей.
2. Изучить влияние методики анестезии на показатели стресс-ответа в периоперационном периоде.
3. Оценить эффективность анальгезии в периоперационном периоде у детей, подвергшихся оперативному лечению врождённых пороков аноректальной области.
4. Предложить оптимальный способ анестезии и анальгезии при оперативном лечении пороков развития аноректальной области у детей.

НАУЧНАЯ НОВИЗНА

Впервые проведён сравнительный анализ различных методов анестезии (сочетанная анестезия и комбинированная анестезия, сочетанная анестезия с продлённой эпидуральной анальгезией) у детей с врождёнными пороками развития аноректальной зоны, на основании которого определён оптимальный вариант анестезиологического обеспечения. Выявлено, что при проведении комбинированной анестезии на этапе низведения кишки у детей возникает артериальная гипертензия, что свидетельствует о недостаточном уровне анальгезии. Нормальные концентрации лактата на всех этапах исследования, независимо от используемой методики анестезии, свидетельствуют об отсутствии тканевой гипоксии, что позволяет одинаково успешно использовать в клинической практике как комбинированную, так и сочетанную анестезию.

Продemonстрировано, что сочетанная анестезия с продлённой эпидуральной анальгезией способствует благоприятному течению периоперационного периода, обеспечивая выраженный антистрессорный эффект и адекватную анальгезию.

ПРАКТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучены гемодинамические и биохимические показатели, а так же особенности болевого синдрома при различных способах анестезии во время оперативного вмешательства, в результате чего предложен наиболее оптимальный способ анестезии при оперативном лечении пороков развития аноректальной области у детей.

ВНЕДРЕНИЕ РАБОТЫ В ПРАКТИКУ

Рекомендации, основанные на результатах исследования, внедрены в практику работы отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии Клиники ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, отделения анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии для детей старшего возраста АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» г. Алматы, РК. Результаты исследования используются в учебном процессе кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени проф. В.И. Гордеева и на кафедре анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии факультета послевузовского и дополнительного профессионального образования ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России.

ПОЛОЖЕНИЯ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. Сочетанная и комбинированная анестезии могут эффективно использоваться во время хирургической коррекции аноректальных мальформаций у детей, при этом использование эпидуральной блокады имеет ряд существенных преимуществ.

2. Нормальные концентрации лактата на всех этапах исследования, независимо от используемой методики анестезии, свидетельствуют об отсутствии выраженных нарушений перфузии и оксигенации тканей, как при комбинированной, так и сочетанной анестезии. Максимальным анальгетическим послеоперационным эффектом обладает продлённая эпидуральная анестезия.

3. Сочетанная анестезия с продлённой эпидуральной анальгезией обеспечивают эффективный уровень защиты от хирургической агрессии и адекватную анальгезию в раннем послеоперационном периоде, что позволяет отказаться от использования наркотических анальгетиков.

ЛИЧНЫЙ ВКЛАД АВТОРА

Автором самостоятельно разработан дизайн и формализованная карта исследования, лично собран и проанализирован весь первичный клинический материал, результаты исследования внедрены в клиническую практику и изложены в публикациях по теме диссертации. Доля участия автора в проведённом исследовании составляет более 95%, а в обобщении и анализе материала до 100%.

АПРОБАЦИЯ РАБОТЫ

Материалы работы доложены на I Российском съезде детских анестезиологов-реаниматологов – VI Михельсоновские чтения (Москва, 2019); IV съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада Российской Федерации с участием медицинских сестер анестезистов (Санкт-Петербург, 2021), XI Северо-западном форуме детских анестезиологов-реаниматологов «Турнеровские чтения. Анестезиология и интенсивная терапия детского возраста» (Санкт-Петербург, 2022), Всероссийском конгрессе с международным участием «Здоровые дети – будущее страны», (Санкт-Петербург, 2022), на научно-практической конференции с международным участием «Новые технологии в детской анестезиологии-реаниматологии и интенсивной терапии» (Ташкент, 2022), II Республиканском

форуме детских хирургов Казахстана и Центральной Азии с международным участием «Инновационные технологии в детской хирургии» (Шымкент, 2022), опубликованы в 5 печатных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации.

ОБЪЕМ И СТРУКТУРА ДИССЕРТАЦИИ

Диссертация изложена на 107 страницах машинописного текста, состоит из введения, аналитического обзора литературы, описания материала и методов исследования, результатов собственных исследований, обсуждения полученных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций, и списка литературы. Диссертация содержит 10 рисунков и 14 таблиц. Список литературы содержит 236 библиографических источника, из них 23 работы – на русском и 213 – на иностранных языках.

ГЛАВА 1

АНЕСТЕЗИЯ ПРИ КОРРЕКЦИИ АНОРЕКТАЛЬНЫХ МАЛЬФОРМАЦИЙ У ДЕТЕЙ

(Обзор литературы)

1.1 ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ВРОЖДЁННЫХ ПОРОКОВ РАЗВИТИЯ АНОРЕКТАЛЬНОЙ ОБЛАСТИ У ДЕТЕЙ

Аноректальная мальформация (АРМ) – группа структурных врождённых дефектов, затрагивающих аноректум и различные сегменты мочеполовой системы у мальчиков и девочек [6, 136]. Аномалии развития аноректальной области являются одними из наиболее распространённых врождённых пороков развития у детей, которые встречаются с частотой 2 – 6 на 10 000 родившихся живыми, при этом у девочек они выявляются чаще [3, 23, 137].

Существуют значительные различия в частоте встречаемости АРМ в разных странах, что объясняется географическими и демографическими особенностями, а также разными системами регистрации заболеваний [171, 172, 198].

Смертность при АРМ значительно выше у новорождённых с ассоциированными и «высокими» пороками развития, при этом причиной летального исхода, как правило, является не сама аномалия, а инфекции перинатального периода и синдром полиорганной недостаточности [109, 139, 148, 171, 198].

В мультицентровом интернациональном ретроспективном исследовании Kancherla V. et al. (2023), куда вошли представители восемнадцати стран, было установлено, что частота АРМ за период с 1974 по 2014 г. составила 3,26 (3,19 – 3,32) на 10 000 детей, родившихся живыми. В 60% случаев имели место множественные пороки или синдромальные заболевания. В период с 2001 по 2012 г. встречаемость рассматриваемых пороков в исследуемой популяции уменьшилась.

Общая смертность среди всей когорты пациентов составила 12,5%, при этом при изолированных АРМ она была 3,2%, в то время как при множественных пороках и синдромальных заболеваниях достигала 28,3% и 18,2%, соответственно.

Авторы приходят к заключению, что, хотя частота АРМ в структуре множественных ВПР и наследственных синдромов в последние десятилетия несколько снижается, настораживают очень высокие показатели смертности в течение первой недели жизни, которые значительно выше при наличии комплекса пороков развития или синдромов [184].

Заслуживающие внимания результаты были получены и исследователями из Англии. Ford K. et al. (2022), проанализировав частоту рождения детей с АРМ и их выживаемость за пятилетний период во всех медицинских организациях страны установили, что встречаемость пороков развития аноректальной области составляет 3,5 (3,4 – 3,6) на 10 000 детей, родившихся живыми. Наиболее высокий риск развития АРМ в структуре множественных ВПР был у детей, возраст матерей которых составлял менее 24 и более 35 лет. При возрасте матери более 35 лет частота АРМ увеличивалась на 31% по сравнению с возрастной группой 25-34 года. Среди 2376 случаев АРМ пятилетняя выживаемость была значительно ниже при сложных пороках (86,9%) по сравнению с изолированными, при этом минимальная выживаемость была отмечена у недоношенных новорождённых с множественными ВПР – 73,4 (68,1 – 78,0) % [53].

Причины возникновения АРМ до конца не изучены, вероятнее всего они многофакторны и включают генетические и наследственные составляющие [3, 18, 26].

Дети с АРМ более, чем в половине случаев, имеют сочетанные пороки развития. Существуют устойчивые ассоциации множественных пороков развития, в структуру которых часто входят АРМ, например, синдром VACTERL-ассоциации (V – Vertebrae, A – anorectal malformation, C – cardiac, TE – trachea-esophageal, R – renal, L – limb) [211]. Полная VACTERL-ассоциация встречается редко (1 на 10000 - 40000 рождений). Однако комбинация любых трех пороков из

указанного комплекса определяется как неполная VACTERL-ассоциация, и в группе детей с аномалиями прямой кишки и ануса её частота достигает 10-15% всех АРМ [26]. Аноректальные аномалии, как монопорок, встречаются реже, чем в 35-55% случаев [114, 158].

Amelot A. et al., (2020) предлагают расширить определение составляющих синдрома VACTERL, добавив в него опцию S (spinal dysraphisms – дефект спинного мозга), чтобы включить данную патологию в качестве неотъемлемой части этого синдрома и переименовать его, используя новый акроним «VACTERLS» [212].

Результаты оперативного лечения зависят от особенностей анатомии порока развития и состояния ребенка, при этом они значительно лучше при раннем хирургическом вмешательстве. Ранняя диагностика, улучшение качества мероприятий неонатальной интенсивной терапии, особенно для детей с ассоциированными пороками развития, а также профилактика сепсиса позволяют существенно снизить уровень смертности [137].

Улучшения результатов лечения можно достичь, благодаря внедрению концепции ускоренного восстановления после операции (ERAS – Enhanced recovery after surgery). Ключевые положения концепции ERAS включают сокращение предоперационного голодания, использование минимально инвазивных хирургических методов, мультимодальную опиоид-сберегающую анальгезию и регионарную анестезию, минимизацию количества трубок и дренажей, а также раннее послеоперационное питание и мобилизацию [200, 216]. Особо подчёркивается, что протоколы ERAS для новорождённых будут кардинально отличаться от протоколов для взрослых и подростков. При операциях на кишечнике у новорождённых необходимо учитывать их специфические потребности, включая раннее назначение грудного молока, рациональное введение антибиотиков, мониторинг содержания электролитов в плазме крови и моче.

Следует отметить, что для улучшения результатов может даже не потребоваться полного внедрения в клиническую практику всего протокола

ERAS. Применение даже нескольких элементов могут повысить комфорт пациентов и удовлетворённость их родителей, а также снизить длительность лечения в стационаре [111].

С тех пор, как в 2005 г. были опубликованы первые консенсусные рекомендации, все больше колоректальных операций выполняется с использованием малоинвазивных методов, которые постоянно совершенствуются [98, 121, 122].

В тоже время, в странах с недостаточными ресурсами системы здравоохранения около 44% экстренных хирургических вмешательств у новорождённых выполняется с целью устранения аноректальных аномалий [36].

Все хирургические вмешательства, в том числе, выполняемые с целью коррекции аноректальных пороков, сопровождаются развитием стресс-реакции, которая обусловлена как локальным повреждением тканей, так и активацией системных метаболических и нервно-гуморальных механизмов защиты. Клиническим проявлением стресс-реакции являются изменения частоты сердечных сокращений и артериального давления, которые обусловлены активацией симпатической вегетативной нервной системы и массивным выбросом катехоламинов [151, 177, 178, 230].

1.2 АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЕ ОБЕСПЕЧЕНИЕ У ДЕТЕЙ С ПОРОКАМИ РАЗВИТИЯ АНОРЕКТАЛЬНОЙ ЗОНЫ

Целью анестезии у детей с аноректальными аномалиями, нуждающихся в хирургической коррекции, являются минимизация стресса, поддержание адекватного системного кровотока и оксигенации для предотвращения и устранения ишемии кишечника, которые могут оказать негативное влияние на исход операции. Для этого используются адекватная премедикация, сбалансированная инфузионно-трансфузионная терапия и мультимодальная анальгезия [1, 19].

Инфузионная терапия в периоперационном периоде проводится в режиме эуволемии, особое внимание следует уделять профилактике гипогликемии и

гипонатриемии. При наличии стом в раннем послеоперационном периоде необходимо тщательно контролировать концентрацию натрия в моче, которая должна быть выше концентрации калия и составлять не менее 30 ммоль/л. При проведении трансфузионной терапии у доношенных новорождённых следует использовать рестриктивную стратегию, при отсутствии потребности в оксигенотерапии целевая концентрация гемоглобина составляет ≥ 90 г/л. При необходимости в проведении ИВЛ в первую неделю жизни она равна ≥ 110 г/л [77].

Одной из обязательных задач анестезии у детей с АРМ является поддержание нормотермии, поскольку гипотермия может стать причиной усиления стресс-реакции, коагулопатии, гемодинамических нарушений и иммуносупрессии [77]. Нормотермия должна обеспечиваться как при лапаротомии, так и лапароскопии, поскольку уменьшение теплотерь при лапароскопии не устраняет негативного влияния анестетиков на температурный гомеостаз [215].

1.2.1 ОБЩАЯ АНЕСТЕЗИЯ

Общая анестезия может быть достигнута как за счёт внутривенных, так и ингаляционных анестетиков, в ряде случаев они используются совместно.

Интубация трахеи является обязательным элементом анестезии, особенно у недоношенных новорождённых и детей раннего возраста, однако, следует учитывать, что эта манипуляция не столь безобидна, как кажется, на первый взгляд и может стать причиной гипоксемии, брадикардии, системной, лёгочной и внутричерепной гипертензии [1, 56, 58, 182].

Идеальный анальгетик для интубации трахеи должен иметь максимально быстрое начало и короткую продолжительность действия, оказывать минимальное влияние на биомеханику дыхания. Чаще всего с этой целью используют фентанил и ремифентанил. Главным преимуществом ремифентанила является его предельно короткий период полувыведения, который составляет 3-6 мин и не зависит от дозы и длительности применения. Ремифентанил

метаболизируется неспецифической плазменной и тканевой эстеразами, при этом его метаболизм не зависит от дефицита бутирилхолинэстеразы, а степень зрелости печени и почек имеют минимальное значение, поэтому он является препаратом выбора у детей с печеночной и почечной недостаточностью. Ремифентанил создает более благоприятные условия для интубации трахеи по сравнению с морфином [156].

При использовании фентанила необходимо помнить, что его клиренс существенно снижен у недоношенных детей, у доношенных новорожденных он составляет 80% от показателей взрослых, хотя спустя несколько недель после рождения он достигает 100%. Длительный период полувыведения фентанила может стать причиной отсроченной экстубации, поэтому предпочтительным является интраназальное введение фентанила [153].

Клиренс морфина изменяется во время анестезии, по меньшей мере, за счет трех механизмов: снижение активности ферментов цитохрома P450, уменьшение объема распределения из-за периферической вазоконстрикции и снижение глюкуронизации [176].

Кроме того, выбирая опиоиды, необходимо учитывать риск побочных эффектов и контролировать температуру тела ребенка в операционной, помня о том, что гипотермия оказывает негативное влияние на фармакокинетику наркотических анальгетиков. Ретроспективный анализ оценки связи между седацией-анальгезией в течение первых 72 часов и смертью/инвалидностью в возрасте 18 месяцев при неонатальной гипоксически-ишемической энцефалопатии (ГИЭ) не выявил негативных отдаленных результатов, но авторы призывают к осторожности при использовании седативных и анальгетических препаратов (опиоиды, бензодиазепины и барбитураты) у новорождённых [48].

В качестве премедикации и седации с целью интубации трахеи лучше всего использовать мидазолам. Мидазолам связывает рецепторы гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) A и способствует гиперполяризации нейронов за счет притока хлоридов. Снотворное действие происходит в течение 1-2 минут, при этом средний период полувыведения из плазмы у недоношенных новорожденных

составляет 6,3 часа. При использовании в сочетании с анальгезией мидазолам дополнительно улучшает условия интубации, снижает интенсивность боли и оказывает антистрессорный эффект [56].

Badiee Z. et al. (2021) продемонстрировали, что внутривенное введение мидазолама перед интубацией трахеи обеспечивает более стабильное состояние пациента. В частности, при использовании мидазолама значительно сокращалось время манипуляции ($23,5 \pm 6,7$ vs. $18,8 \pm 4,8$ с, $p = 0,001$), отмечались более высокие показатели SpO_2 ($88,05 \pm 13,7\%$ vs $95,1 \pm 1,8\%$, $p = 0,002$) и уменьшалась частота неудачных интубаций ($34,2\%$ vs. $2,5\%$, $p = 0.0001$), при этом состояние пациентов было более комфортным [183].

Пропофол наиболее эффективен в качестве средства для индукции анестезии и назотрахеальной интубации трахеи у новорождённых, поскольку гипоксемия и эпизоды десатурации при этом регистрируются значительно реже, что, вероятнее всего, связано с сохранением спонтанного дыхания [42].

Пропофол – гипнотик, обеспечивающий хороший седативный эффект, который можно классифицировать как глубокую седацию или общую анестезию, а также амнезию. Являясь агонистом ГАМК-А рецепторов (гамма-аминомасляной кислоты типа А) нейронов, способствует увеличению притока хлоридов в постсинаптические нейроны, тем самым тормозит передачу электрических импульсов и вызывает различные уровни седации. Быстрое начало и окончание действия пропофола, обусловленное высокой липофильностью и проницаемостью через гематоэнцефалический барьер, делает его широко используемым препаратом. Однако, большой объем распределения и способность долго оставаться в жировой ткани могут удлинять время действия и вызывать побочные явления, особенно у пациентов с дисфункцией печени и/или почек [186].

В педиатрической практике разница в клиренсе пропофола чрезвычайно важна для ограничения его назначения. У недоношенных и доношенных новорождённых клиренс составляет всего 10%-38% препарата в активной форме по сравнению со значениями у взрослых. Это значительно ограничивает использование пропофола, особенно у новорождённых [223]. Седация

пропофолом может иметь несколько более высокую вероятность возникновения респираторных или сердечно-сосудистых нежелательных явлений по сравнению с другими седативными препаратами [67, 185].

Кетамин является неконкурентным антагонистом NMDA-рецепторов, хотя его взаимодействие с другими рецепторами получает все большее признание. Это препарат с быстрым началом действия (1-2 мин) и относительно короткой его продолжительностью (15-30 мин). Результаты проспективного обсервационного пилотного исследования у недоношенных новорождённых демонстрируют более низкие показатели интенсивности боли и меньшую вагусную брадикардию при использовании кетамина перед интубацией [51]. Он широко используется при критических состояниях у детей всех возрастов, в тоже время достаточно большое количество побочных эффектов, как у пропофола, так и у кетамина, привело к тому, что препаратами выбора при интубации трахеи у новорождённых стали ремифентанил и фентанил. В качестве гипнотика лучше всего применять мидазолам [133, 153, 184]. Системными побочными эффектами кетамина у детей являются ларингоспазм, угнетение дыхания, увеличение секреции дыхательных путей и рвота. Об остановке сердца сообщалось у пожилых пациентов с дефицитом катехоламинов [58].

Ингаляционная анестезия современными препаратами – разумная альтернатива тотальной внутривенной анестезии. Использование ингаляционных анестетиков III поколения, таких как севофлуран, является стандартной практикой в большинстве стран мира [121]. Применения закиси азота обычно избегают из-за риска угнетения перистальтики ЖКТ и послеоперационной тошноты и рвоты, хотя вероятность их развития при использовании современных схем профилактики достаточно низка [222].

1.2.2 РЕГИОНАРНАЯ АНЕСТЕЗИЯ

В колоректальной хирургии у детей широко используют регионарные методики обезболивания, которые обладают множеством преимуществ. Комбинация общей анестезии и методик регионарной аналгезии обеспечивает

лучшие условия для хирурга и способствует снижению интраоперационной кровопотери. При использовании регионарной анестезии отмечается более быстрое восстановление функции кишечника в отличие от опиатов, которые повышают тонус гладкой мускулатуры ЖКТ и подавляют его перистальтику [38].

В международных рекомендациях по периоперационному ведению новорождённых, нуждающихся в операциях на кишечнике, также указано, что оптимальным вариантом анестезии являются регионарные методики – спинальная и эпидуральная анестезия, которые должны выполняться с помощью ультразвуковой навигации [77].

Основным преимуществом регионарных методик анестезии является возможность выполнения хирургических процедур на фоне спонтанного дыхания, при этом по данным Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française частота осложнений составляет всего лишь 0,12% [99].

Аналогичные данные получены при анализе реестра Pediatric Regional Anesthesia Network, в котором была собрана информация более чем о 100 000 регионарных анестезий. Транзиторный неврологический дефицит имел место только в 25 случаях (2,4 на 10 000), но ни один из них не привёл к необратимым последствиям. Самыми частыми проблемами были смещение, окклюзия и отсоединение катетера, которые имели место в 4% случаев [46, 220]. Чаще всего при колоректальных операциях у детей используются спинальная, каудальная и эпидуральная анестезия.

Schletker J. et al. (2021) высказывают мнение, что применение региональной анальгезии оправдано у детей после открытой аноректопластики и аноректовагиноуретеропластики из заднего сагиттального доступа, в то время как при лапароскопических операциях, особенно у детей младше пяти лет, у которых потребность в опиоидах минимальна, применение региональных методик анальгезии не всегда целесообразно [38].

1.2.2.1 СПИНАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ

Спинальная анестезия может использоваться как альтернатива общей анестезии, особенно при хронических заболеваниях дыхательной системы, высоком риске нарушения проходимости дыхательных путей и злокачественной гипертермии. Она имеет высокую эффективность и относительно низкую частоту осложнений [177, 177, 203].

Она может применяться у детей всех возрастных групп, что позволяет избежать общей анестезии и уменьшить вероятность апноэ в послеоперационном периоде. Препаратом выбора является изобарический или гипербарический бупивакаин в дозе 0,5 мг/кг [130].

При использовании спинальной анестезии частота артериальной гипотензии, брадикардии, гипоксии и послеоперационного апноэ намного ниже по сравнению с общей анестезией, что обеспечивает высокую степень стабильности гемодинамики и дыхания. Основным ограничивающим фактором для применения спинальной анестезии у детей является её относительно короткая продолжительность действия, однако она может быть увеличена за счёт дополнительного введения адъювантов – опиоидов и клонидина [25, 112, 154].

Спинальная анестезия применяется у новорождённых, в том числе недоношенных детей и может быть использована у бодрствующего ребенка, что значительно уменьшает риск апноэ и кардиореспираторных нарушений, связанных с действием анестетиков, поскольку продолжительность её действия сокращается [151, 230]. Одним из преимуществ спинальной анестезии у новорождённых является то, что спинной мозг у них заканчивается на уровне третьего поясничного позвонка, что обеспечивает безопасность выполнения [130, 135].

Сокращение продолжительности эффекта, по сравнению со взрослыми, обусловлено большей системной абсорбцией, вторичной по отношению к большему сердечному выбросу и уменьшению захвата местного анестетика в незрелой оболочке нерва [135].

Продлённая спинальная анестезия может эффективно использоваться для купирования боли в послеоперационном периоде, особенно при совместном использовании с опиоидами [220]. Основная проблема использования интратекальных опиоидов – угнетение дыхания [121, 122].

Спинальная анестезия продемонстрировала значительную эффективность в устранении стрессорной реакции по сравнению с общей анестезией. При подавлении гипергликемического ответа оба вида анестезии оказались одинаково эффективными. Контроль адренергической реакции был адекватным в обеих группах, но гемодинамическая стабильность была лучше в группе спинальной анестезии. Основываясь на метаболических, гормональных и гемодинамических ответах, спинальная анестезия оказалась более эффективной, чем общая анестезия, в подавлении стрессовой реакции во время плановых процедур в хирургии [14, 126].

Абсолютными противопоказаниями к спинальной анестезии у детей являются отказ родителей, расстройства коагуляции, инфекции в месте пункции, периоперационная анафилаксия на местные анестетики, тяжёлая гиповолемия, прогрессирующее неврологическое заболевание и неконтролируемые судороги [177, 178].

1.2.2.2 КАУДАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ

Впервые каудальную анестезию у детей, нуждавшихся в урологических хирургических вмешательствах, применила M.F. Campbell в 1933 году [57]. Со временем её новаторская идея трансформировалась в метод, представляющий большой интерес для неонатальной практики, поскольку новорождённые на фоне мофро-функциональной незрелости ЦНС в большей степени подвержены риску периоперационной депрессии дыхания.

О первом крупном опыте одного центра, включавшем группу из 1100 детей и подтверждающем надёжность метода, сообщили Veyskemans F. et al., в 1992 году [232]. Они также первыми связали частоту осложнений с опытом анестезиологов и пришли к выводу, что техника пункции проста в исполнении

даже для новичков.

Каудальная анестезия используется как, непосредственно в интраоперационном периоде, так и для послеоперационной аналгезии. Чаще всего она применяется при хирургических вмешательствах в области гипогастрия и нижележащих отделах, наиболее эффективна при коррекции атрезии ануса [131, 233].

Высокая эффективность каудальной анестезии у детей обусловлена тем, что крестцовый канал содержит эпидуральное венозное сплетение, которое обычно заканчивается на уровне S_{IV} позвонка, но может простираться и каудальнее, при этом большая часть крестцового канала заполнена жировой тканью, что способствует более равномерному и предсказуемому распространению местного анестетика, в то время как у взрослых пациентов чаще всего оно является лишь ограниченным сегментарным, что не позволяет достичь адекватного уровня аналгезии.

Каудальная блокада может быть предпочтительнее поясничной эпидуральной блокады, поскольку она обеспечивает сенсорную и моторную блокаду крестцовых корешков с ограниченной симпатэктомией (это обусловлено тем, что преганглионарные симпатические нейроны простираются от уровня T1 до L2) и сопровождается низким риском пункции твердой мозговой оболочки [203].

В исследовании Touloukian R.J. et al. (1971), куда вошло 12 новорождённых, нуждавшихся в хирургических вмешательствах на промежности и прямой кишке, каудальная анестезия достигалась однократной инъекцией лидокаина в дозе 6-8 мг/кг, при этом как во время оперативного вмешательства, так и послеоперационном периоде никаких осложнений не было отмечено [63].

Dalens B. et al. (1989), проанализировав 750 каудальных блокад у детей, установили, что их эффективность составляет 96% [84].

Применение ультразвуковой навигации существенно снижает частоту неудач каудального блока, что особенно справедливо для младенцев с

аноректальными пороками, поскольку у них могут иметь место аномалии спинного мозга [50].

Suresh S. et al. (2015) обследовав 18 650 детей, у которых использовалась каудальная блокада, установили, что частота осложнений составила 1,9%, на основании чего был сделан вывод о её безопасности и возможности более широкого применения в клинической практике [46].

В качестве адъювантов при каудальной анестезии чаще всего применяют фентанил (1 мкг/кг), клонидин (1-2 мкг/кг) и кетамин в дозе 0,5 мг/кг [32].

Применение морфина и фентанила может сопровождаться рядом побочных эффектов, основными из которых являются тошнота, зуд и угнетение дыхания. Из-за высокого риска реализации нейротоксических эффектов не рекомендуется интратекальное введение рацемического кетамина у новорождённых и детей грудного возраста. Кетамин может быть использован только у детей старшего возраста, при том, что доза его не должна превышать 0,5 мг/кг [32].

Дексаметазон у детей не используется, поскольку данные по его применению в педиатрической практике отсутствуют. Имеются сообщения о депрессии дыхания и апноэ у новорождённых при каудальном введении клонидина [112].

Shon Y.J. et al. (2016) не выявили различий в тоне анального сфинктера при использовании поясничной и каудальной эпидуральной блокады до и через 30 минут после введения местного анестетика. Степень моторной блокады анального сфинктера сравнивали, измеряя максимальное давление покоя и сжатия. Как при каудальной, так и при эпидуральной блокаде максимальное давление покоя снижалось более значительно, чем максимальное давление сжатия. Наиболее эффективным вариантом анестезии при операциях на аноректальной области, по мнению авторов, является седловидная анестезия, поскольку она сопровождается значительным снижением тонуса анального сфинктера [73].

Более эффективный и длительный обезболивающий эффект может обеспечить каудальный блок, но при этом количество побочных эффектов, будет гораздо выше, чем при общей анестезии [209]. Существует и другие

исследования, которые продемонстрировали, что каудальная блокада не сопровождается выраженными послеоперационными побочными эффектами [89].

Популярность каудальной анестезии в педиатрии обусловлена тем, что её легко освоить, при этом соотношение «риск/польза» является оптимальным [84, 89].

Одним из ограничений для применения каудальной анальгезии является достаточно высокий риск моторного блока и задержки мочи, который существенно выше по сравнению с другими методиками регионарной анестезии [38].

1.2.2.3 ЭПИДУРАЛЬНАЯ АНЕСТЕЗИЯ

Анатомия эпидурального пространства и физиологические реакции меняются с возрастом. У детей, в отличие от взрослых, имеет место неполная оссификация позвонков, жёлтая связка тонкая и более крупная, а эпидуральное пространство более податливо и содержит меньшее количество жировой и фиброзной ткани, что облегчает введение катетера на высокие уровни из более низких доступов [16, 17, 170].

Эпидуральная блокада у детей вызывает значительно меньше гемодинамических нарушений, чем у взрослых. Гипотензия редко наблюдается у детей до 8 летнего возраста, что является результатом более низкого объема циркулирующей крови в нижних конечностях и внутренних органах, а также относительное отсутствие тонуса периферических сосудов в покое. У пожилых пациентов симпатический блок приводит к небольшому, но постоянному снижению артериального давления на 20-25% [46].

Одним из достоинств эпидуральной анестезии является максимально выраженный анальгетический эффект, что позволяет свести к минимуму применение опиоидов в раннем послеоперационном периоде [87].

Эпидуральная анальгезия является неотъемлемым компонентом протокола ERAS при открытой колоректальной хирургии у взрослых, поскольку она обладает превосходным анальгетическим эффектом [121, 122].

Gómez-Chacón J. et al. (2012) также продемонстрировали, что использование эпидуральной анестезии у новорождённых, нуждающихся в обширных хирургических вмешательствах, способствует уменьшению длительности искусственной вентиляции лёгких в послеоперационном периоде и более быстрому восстановлению перистальтики кишечника, при этом какие-либо осложнения отсутствовали. Авторы полагают, что эпидуральная анестезия и анальгезия улучшает течение и исходы лечения в послеоперационном периоде, что позволяет её рекомендовать для более широкого использования в центрах, где эта методика доступна [52].

Эпидуральная анальгезия в сочетании с общей анестезией сопровождается уменьшением частоты респираторных осложнений и временем восстановления функции желудочно-кишечного тракта у новорождённых [197].

Торакальная эпидуральная анальгезия (ТЭА) (T₇-T₁₀) остаётся золотым стандартом для взрослых пациентов, перенесших открытую колоректальную операцию. Большинство авторов отмечают превосходную анальгезию по сравнению с детьми, принимающими системные опиоиды [93, 228].

Пациентам, перенесшим брюшно-промежностную проктопластику, требуется дополнительная анальгезия, так как боль в промежности (дерматомы S_I-S_{III}) не контролируется ТЭА. Поясничная эпидуральная блокада при этом не рекомендуется из-за недостаточного верхнего сенсорного блока, покрывающего хирургический разрез, отсутствия блокады симпатических волокон и риска моторного блока нижних конечностей и задержки мочи [60, 61].

Однако, ряд исследований, продемонстрировали противоречивые результаты в отношении эффективности эпидуральной анестезии у взрослых. Разногласия в результатах обусловлены значительной неоднородностью исследуемых популяций, поскольку эффект эпидуральной анальгезии анализировался у пациентов, перенесших торакальные операции, а также операции на верхних и нижних отделах брюшной полости без учета этой неоднородности [187].

Hübner M. et al. (2015), сравнив эффективность эпидуральной анальгезии пациент-контролируемой опиоидной анальгезии у взрослых после лапароскопических колоректальных операций установили, что при использовании эпидуральной анальгезии частота периоперационных осложнений была выше по сравнению с традиционными методиками обезболивания опиоидами. Пациентам, у которых применялась эпидуральная анальгезия, чаще требовалась инфузия вазопрессоров во время операции, после её окончания и в первый день послеоперационного периода, в то время как различия в интенсивности боли между группами отсутствовали. Авторы приходят к заключению, что эпидуральная анальгезия не обеспечивает максимально быстрого восстановления в лапароскопической колоректальной хирургии у взрослых [194].

Влияние эпидуральной анальгезии на некоторые послеоперационные исходы остаётся предметом непрекращающихся дискуссий [91]. Из-за её симпатолитического действия, противовоспалительной активности и способности снижать послеоперационный стресс-ответ эпидуральная анальгезия при открытой колоректальной хирургии была предложена для снижения частоты послеоперационной кишечной непроходимости, увеличения кровотока кишечника, тем самым способствуя заживлению кишечных анастомозов, уменьшая частоту серьёзных осложнений и снижая 30-дневную смертность [97, 127, 212]. Более того, из-за превосходного контроля над болью, ЭА снижает частоту лёгочных осложнений.

Постоянная инфузия смеси местных анестетиков и липофильных опиоидов в эпидуральное пространство обеспечивают более эффективное обезболивание, чем изолированное болюсное введение препаратов. Добавление таких адъювантов, как клонидин или адреналин (1,5–5 мкг/мл), улучшает сегментарную анальгезию и уменьшают некоторые побочные эффекты опиоидов [81, 90, 93, 161, 228]. С целью предупреждения боли эпидуральную анальгезию целесообразного начинать до операции и продолжать в интра- и послеоперационном периодах в течение 48–72 часов [27, 77, 78, 121]. Однако, несмотря на превосходное купирование боли по сравнению с другими методами традиционной анальгезии,

использование эпидуральной анальгезии при открытых колоректальных резекциях в США ограничено [60, 229].

Ограниченное использование эпидуральной анальгезии может быть связано с отсутствием ряда преимуществ. Эпидуральная анальгезия, по-видимому, связана с увеличением частоты длительной послеоперационной кишечной непроходимости в случаях вовлечения толстой кишки. Большинство исследований, не выявили никакой связи между эпидуральной анальгезией и кишечной непроходимостью, а рандомизированное контролируемое исследование показало высокую частоту непроходимости, связанной с эпидуральной анальгезией [136, 192]. Этому способствуют, во-первых, сенсорная блокада, обеспечиваемая ЭА, которая задерживает раннюю мобилизацию, что может продлить непроходимость кишечника. Во-вторых, длительная симпатическая блокада в эпидуральной группе может привести к более высокой потребности в жидкости для поддержания внутрисосудистого объёма в условиях вазодилатации и артериальной гипотензии [192]. Это, в свою очередь, приводит к отеку кишечника, что, способствует развитию кишечной непроходимости [124].

Из-за своего противовоспалительного действия и способности снижать иммуносупрессию, связанную с хирургической травмой, считается, что ЭА снижает частоту раневых инфекций, расхождение раны и смертность [81, 127, 128].

Однако, несмотря на множество неоднозначных данных, в связи с симпатолитическим эффектом, противовоспалительной активностью и способности снижать послеоперационный стресс-ответ во время открытых колоректальных вмешательств, эпидуральная анестезия широко используется для уменьшения частоты послеоперационной кишечной непроходимости и улучшения кровоснабжения кишечника, что способствует более раннему заживлению кишечных анастомозов, и снижению частоты тяжёлых осложнений. Кроме того, эпидуральная анестезия обладает выраженным анальгетическим эффектом, способствует снижению числа дыхательных осложнений,

существенно уменьшает количество раневых инфекций и снижает смертность [127].

1.3 КОМБИНИРОВАННАЯ АНЕСТЕЗИЯ ПРИ КОЛОРЕКТАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ

Регионарная анестезия у детей с врождёнными пороками развития аноректальной области редко используется изолированно, чаще она является лишь компонентом анестезиологического обеспечения. Имеется мнение, что местные анестетики способны нивелировать недостатки ингаляционных анестетиков за счёт устранения оксидативного стресса, поэтому комбинированное использование регионарной и общей анестезии обеспечивает стабильность гемодинамики в интраоперационном периоде и уменьшает степень выраженности стресс-реакции, особенно у пациентов группы высокого риска [48].

Комбинация методов общей и регионарной анестезии снижает нейрогуморальный ответ на операцию, за счёт блокады местными анестетиками афферентных и эфферентных симпатических путей [234].

Клинический опыт также продемонстрировал, что общая анестезия в сочетании с РА обеспечивает лучшие условия для операции и снижение хирургической кровопотери у детей по сравнению с одной общей анестезией. РА приводит к более раннему восстановлению функции кишечника с улучшением перистальтики, в отличие от опиатов, которые повышают тонус кишечной мускулатуры и замедляют перистальтику [5, 17, 230].

В исследовании Sato M. et al. (2017), куда вошли дети в возрасте до 12 месяцев, перенесшие операцию на верхних отделах брюшной полости, были проанализированы эффекты каудальной и эпидуральной анальгезии. Для проведения каудальной анальгезии использовали 0,1–0,2% раствор ропивакаина в дозе 0,8–2,0 мл/кг и морфин в дозе 0,02–0,05 мг/кг. Для проведения эпидуральной анальгезии применяли 0,2–0,25% раствор ропивакаина (0,5–3 мг/кг) или 0,125–0,25% раствор левобупивакаина. На этапе ушивания раны вводили либо 0,1% раствор ропивакаина, либо 0,1–0,2% раствор левобупивакаина в дозе 0,2–0,5

мг/кг/ч. Различий между группами в дополнительном введении анальгетиков спустя 24 часа после операции выявлено не было, однако интенсивность боли по шкале BOPS через 24 часа после хирургического вмешательства была ниже в группе эпидуральной анальгезии. Ни у кого из детей осложнений отмечено не было. Авторы не выявили существенной разницы между каудальным введением ропивакаина в сочетании с морфином и эпидуральным введением ропивакаина или левобупивакаина для послеоперационного обезболивания [71].

Безопиоидное обезболивание описано В.А. Алиевым и соавт. (2019) как сочетанное анестезиологическое обеспечение, состоящее из эпидуральной анестезии и ингаляционной подачи севофлурана во время операции и с продолжением эпидуральной анестезии в послеоперационном периоде. Авторы подчёркивают, что безопиоидная анестезия является безопасным методом при колоректальной хирургии. Им удалось снизить частоту послеоперационной тошноты и рвоты, боли, пареза кишечника, продолжительность госпитализации и повысить качество медицинской помощи [2, 4].

Alizadeh F. et al. (2018) полагают, что при сочетании общей и каудальной анестезии уменьшение продолжительности трансанального этапа операции обусловлено более выраженным расслаблением анального сфинктера за счёт применения каудального блока [34]. Они продемонстрировали, что каудальная блокада в сочетании с общей анестезией способствует уменьшению объёма интраоперационной кровопотери, продолжительности операции и потребности в анальгетиках.

Šabanović Adilović A. et al. (2019) описывают каудальную блокаду с анальгоседацией, что позволило обеспечить лучший контроль интраоперационной гемодинамики, уменьшение послеоперационного делирия и послеоперационной боли по сравнению с общей эндотрахеальной анестезией [65].

Lin Z. et al. (2021), исследовав 47 детей с болезнью Гиршпрунга, которым была выполнена лапароскопическая операция Соаве установили, что комбинированное применение общей анестезии и каудальной анальгезии способствует уменьшению длительности хирургического вмешательства,

(особенно время трансанального этапа операции) и времени восстановления по сравнению с группой детей, где использовалась лишь общая анестезия. Показатели гемодинамики также были более стабильными в группе детей, где применялась каудальная анальгезия, как на трансанальном этапе операции, так и спустя 10 мин после его завершения. Достоверных различий в частоте послеоперационных побочных эффектов не было выявлено между пациентами исследуемых групп. Авторы приходят к заключению, что общая анестезия в сочетании с каудальной блокадой позволяет сократить продолжительность операции, обеспечить стабильность гемодинамики в интраоперационном периоде и адекватное обезболивание после хирургического вмешательства [115].

Завершая обсуждение особенностей анестезии во время хирургических вмешательств при аноректальных пороках у детей, следует отметить, что хотя протоколы ERAS в последние десять лет становятся всё более популярными у взрослых пациентов, работы, посвящённые их использованию в педиатрической практике, крайне скудны, что требует проведения дальнейших исследований [146].

1.4 АНАЛЬГЕЗИЯ В РАННЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПОСЛЕ КОРРЕКЦИИ АНОРЕКТАЛЬНЫХ ПОРОКОВ

Ускорение процессов заживления при одновременном минимизации и/или устранении боли, являются одними из основных задач послеоперационного периода. До конца 1980-х и начала 1990-х годов было распространено мнение, что новорождённые не испытывали боли или испытывали её меньше, чем взрослые, дети или младенцы, перенёвшие аналогичные хирургические процедуры.

Новорождённые, даже недоношенные, также, как и взрослые, чувствуют боль и реагируют стрессорной реакцией, которая была впервые описана К. Anand et al. в 1987 году [42]. Впоследствии К. Anand и Р. Hickey показали, что купирование боли после операции на сердце сильнодействующими опиоидами связано с улучшением исходов [41]. Это исследование стало первым в мире, где

была продемонстрирована необходимость анальгезии у новорождённых, поскольку до этого она у них никогда не проводилась.

Термин «боль у новорожденных» стал широко использоваться в последние десятилетия, однако исследования, посвящённые этой проблеме, носят дискуссионный характер и имеют существенные ограничения. В частности, боль нередко отождествляют со стрессом, однако это разные понятия, поскольку боль – это всегда патологический процесс, в то время как стресс – филогенетически обусловленная физиологическая реакция организма на чрезмерное воздействие.

Стресс у новорождённых, находящихся в тяжёлом состоянии, прежде всего обусловлен неблагоприятными факторами внешней среды (шум, переохлаждение, чрезмерное освещение), в то время как источником боли являются инвазивные медицинские процедуры.

Боль и стресс имеют разное определение, но имеют тесную связь. Боль представляет собой сложное, многомерное и мультисенсорное явление, в котором задействованы многие системы, вызывающие эмоциональную и сенсорную реакцию, в то время как стресс – это просто физическое, химическое или эмоциональное напряжение, которое в ряде случаев может привести к болезни. Таким образом, боль всегда является стрессом, но стресс далеко не всегда сопровождается болью.

В отличие от взрослых, стресс-реакция у новорождённых имеет большую степень выраженности, но меньшую продолжительность при аналогичных вмешательствах [55]. Стресс инициирует ряд патологических изменений, ведущих к катаболизму белков, жиров и углеводов. У недоношенных и тяжелобольных детей это может вызвать метаболический ацидоз, гипогликемию, гипергликемию и дисбаланс электролитов, что неизбежно приведёт к увеличению числа осложнений и смертности [116].

1.4.1 ОЦЕНКА ИНТЕНСИВНОСТИ БОЛИ

Дети могут испытывать различные виды боли – острую, рецидивирующую и хроническую.

Оценка боли даёт необходимую, для принятия решения информацию о выборе метода лечения, а измерение динамики интенсивности боли является частым критерием исхода в исследованиях, оценивающих методы, используемые для уменьшения и контроля боли.

Восприятие боли детьми представляет собой крайне сложный процесс, который зависит от ряда факторов, в основном детерминирующихся индивидуальными физиологическими, психологическими и поведенческими реакциями ребенка [166]. Особо следует отметить то, что боль у детей различного возраста встречается часто, но при этом она, как правило, недооценивается и, соответствующим образом, не лечится [167]. Особенно это касается новорожденных и детей в возрасте до 1 года.

Морфо-функциональные компоненты, необходимые для ощущения боли, формируются у плода на 24-й неделе беременности [113]. Дети могут реагировать на боль иначе, чем взрослые, из-за различий в психическом развитии. Например, они могут быть возбуждены и плакать, у них могут возникать нарушения сна, отмечаться снижение концентрации внимания, они могут проявлять чрезмерную двигательную активность, отказываться от еды или игр, становиться тихими и замкнутыми или, наоборот, чрезмерно активными [107]. Начиная с дошкольного возраста, дети усваивают слова, обозначающие и характеризующие боль, могут описывать её локализацию и характеристики.

Известно, что долгосрочные изменения в плане восприятия боли и связанных с этим поведенческих отклонений, могущих возникнуть в различном возрасте, характерны для детей, которые переносили боль в раннем возрасте [88].

Существует мнение, что дети в возрасте от 0 до 1 года не в состоянии осознать боль, хотя при этом они подвергаются болезненным воздействиям и переносят их [50].

Трудно достичь точного измерения боли у детей. Сложности в диагностике боли у новорожденных и грудных детей, послужили основанием для создания большого количества различных шкал оценки боли.

В основу существующих в настоящее время шкал и оценочных систем для измерения интенсивности боли положены три основных составляющих. Регистрируются и оцениваются в баллах физиологические параметры ребенка, его поведенческие реакции и самооценка (субъективная и экспертная).

Несмотря на то, что самооценка является предпочтительным методом оценки боли, у детей она не всегда доступна. Уровень интеллектуального развития и вербальные коммуникативные навыки ребенка являются определяющими факторами, позволяющими использовать для оценки интенсивности боли самооценку. Исходя из этого, важно точно определить, понимает ли ребенок обращенную к нему речь и в состоянии ли он дать адекватные ответы.

Характеризуя поведение ребенка необходимо оценить ряд параметров, наиболее доступными и однозначно трактуемыми из которых являются плач, мимика лица, положение тела и характеристика движений. Эти параметры можно оценить у детей любого возраста, даже в случае затруднений в общении с ними [54].

С целью оценки физиологических параметров, в большинстве педиатрических шкал оценки боли, измеряют частоту сердечных сокращений, частоту дыхания, артериальное давление, насыщение гемоглобина кислородом [206]. Оценку физиологических параметров обычно используют в комбинации, как с поведенческими характеристиками, так и, если позволяет возраст, с показателями самооценки.

Так как одни и те же физиологические реакции возникают на стресс и на боль, у детей бывает крайне сложно дифференцировать стрессовые и болевые реакции без дополнительного применения ряда нейроэндокринных маркеров [168].

Шкала N-PASS (шкала интенсивности боли новорождённых, уровня беспокойства и успокоения седативными средствами – метод измерения интенсивности боли, используемый для новорождённых) инструмент, который

можно использовать для оценки боли либо возбуждения во время искусственной вентиляции лёгких [47].

Для оценки боли у новорождённых наиболее часто используют поведенческие шкалы. Шкала FLACC (Face, Legs, Activity, Cry, Consolability: «Лицо, ноги, активность, плач, утешение») представляет собой поведенческую шкалу, используемую для оценки боли у новорождённых, младенцев и детей ещё не умеющих говорить. Шкала FLACC представляет собой наблюдательную шкалу, состоящую из пяти поведенческих показателей, которые оцениваются от нуля до двух баллов. Оценка боли представляет собой сумму баллов по пунктам и варьируется от нуля до 10 [221].

Кроме того, продолжаются попытки создать надёжные, неинвазивные и воспроизводимые технологии для объективной оценки неонатальной боли и стресса. Электроэнцефалография, спектроскопия в ближнем инфракрасном диапазоне, кожная проводимость и кортизол слюны позволяют отличить значимые болезненные стимулы от лёгкого прикосновения [82, 160]. Регистрация и анализ показателей артериального давления, ЧСС и SpO₂ позволяют диагностировать острую болевую реакцию, тогда как хроническая стрессовая реакция лучше диагностируется на основе измерения проводимости кожи и оценкой концентрации кортизола в слюне у доношенных новорождённых [160]. Также важно понимать, что использование только показателей жизненно важных функций недостаточно, поскольку новорождённые и дети грудного возраста не могут поддерживать вегетативную реакцию на боль и другие факторы, такие как искусственная вентиляция лёгких и лекарства [188]. На эти показатели влияют и другие физиологические раздражители, такие как гиповолемия или лихорадка.

Однако до сих пор неясно, какой из этих методов, индивидуально или в сочетании с различными шкалами боли, имеют наибольшую надёжность для оценки острой и хронической боли и стресса в младенчестве. Таким образом, прикроватная оценка боли остаётся сложной задачей. [13, 236].

1.4.2 ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ

Боль у новорождённых лучше всего устранять путём мультидисциплинарного подхода, который может быть многоуровневым и включать немедикаментозные и фармакологические методы.

Послеоперационная анальгезия, приводящая к адекватному контролю боли, важна для улучшения исходов в колоректальной хирургии [68, 118, 121, 142].

Мультимодальная анальгезия в комбинации с эпидуральной анальгезией (при открытой хирургии), рекомендуется как более эффективный и безопасный метод по сравнению с опиоидами. Существенным преимуществом мультимодальной стратегии является возможность ее применения в течение всего оперативного вмешательства и продолжения в послеоперационном периоде [68, 118, 121, 142].

Ограничение опиоидов и их побочных эффектов является целью после удаления эпидурального катетера, и было показано, что нестероидные противовоспалительные препараты позволяют снизить потребность в опиоидах и обеспечивают эффективное обезболивание в этот период [196].

Мультимодальный подход в интенсивной терапии боли обладает рядом преимуществ, суть которых базируется на концепции, согласно которой вовлечение антиноцицептивных стратегий, действующих на разные уровни и механизмы боли, в результате позволяет достичь более выраженного анальгетического эффекта.

Ацетаминофен потенциально обладает опиоидсберегающим потенциалом и интересен также и тем, что не влияет на тромбоциты. Он является одним из наиболее часто используемых системных препаратов у новорождённых из-за его хорошо зарекомендовавшей себя эффективности в снижении боли, а также благоприятного профиля побочных эффектов [118]. Существуют различные лекарственные формы, отличающиеся дозировкой и клиренсом, особенно у новорождённых. Ацетаминофен рекомендуется в дозировке 10-15 мг/кг. Рекомендации по режимам дозирования у новорожденных детей отличаются в зависимости от их гестационного возраста. Так, при гестационном возрасте 30 недель, пероральная или ректальная доза препарата составляет 25–30 мг/кг/сутки,

при гестационном возрасте 34 недели – 45 мг/кг/сутки, у доношенных новорожденных – 60 мг/кг/сутки. Доза для внутривенного введения составляет 20-40 мг/кг/день в зависимости от гестационного возраста [27, 35].

Ряд авторов, для новорождённых детей 37-42 недель гестационного возраста рекомендуют суточную дозу 50–60 мг/кг. У детей 1-3 месячного возраста рекомендуются более высокие дозировки – 60–75 мг/кг/сутки [35, 83, 163, 169].

Ацетаминофен можно вводить ректально, разовая доза составляет 20 мг/кг, каждые 6–8 ч. У новорождённых детей ацетаминофен следует вводить с осторожностью. Описаны его побочные эффекты (печеночная и почечная токсичность) [40, 202].

При использовании ацетаминофена в сочетании с морфином отмечается уменьшение числа побочных эффектов. Важным является тот факт, что для достижения эквивалентного уменьшения боли требуется меньшее количество дозы морфина [41, 42].

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) также являются жизненно важным и ключевым компонентом мультимодальной анальгезии, обеспечивающим сбережение опиоидов. Тем не менее, до сих пор ведутся споры о том, связаны ли НПВП с повышенной частотой несостоятельности анастомоза, но в литературе представлены неубедительные доказательства того, что НПВП следует избегать у пациентов с колоректальной хирургией, помимо обычных противопоказаний [162].

Следует избегать применения НПВС у новорождённых и младенцев в возрасте до 6 месяцев. Не рекомендуется одновременный приём НПВС с антикоагулянтами, стероидами и нефро токсичными средствами. Наиболее часто регистрируемые побочные эффекты НПВС - кровотечения, затем следуют желудочно-кишечные, кожные, центральной нервной системы, лёгочные, печёночные и почечные токсические эффекты [123].

Отдельного внимания заслуживают исследования, направленные на изучение опиоидсберегающих технологий, за счет добавления других препаратов, в частности дексметомидина, кетамина, сульфата магния, лидокаина, α_2 -

агонистов, а также высоких доз стероидов или габапентиноидов [68, 79, 121, 175, 205].

Было доказано, что снижению интенсивности послеоперационной боли при колоректальной хирургии способствует использование в качестве адъювантов лидокаина и дексметомидина [79, 140].

Однако до настоящего времени имеются лишь единичные исследования, в которых бы изучались анальгетическая эффективность, побочное действие и осложнения при использовании различных анальгетиков в комбинации с адъювантами по сравнению с другими методами или в сочетании с эпидуральной анальгезией и TAP-блоками – Transversus abdominis plane, TAP [67].

В ректальной хирургии использование других добавок, по-видимому, имеет многообещающий обезболивающий потенциал, но их эффективность и безопасность требуют более тщательного изучения. Тем не менее, мультимодальная анальгезия является основой снижения количества опиоидов при колоректальной хирургии. Инфильтрация в месте операции или более специфическая местная инфильтрация в месте порта с помощью местных анестетиков, по-видимому, снижает послеоперационную боль по сравнению с плацебо, но имеются ограниченные данные.

Результаты анализа литературы по проблеме анестезиологического обеспечения у детей, которым предстоит оперативное лечение пороков развития аноректальной области позволяют сделать следующие выводы:

1. Препаратами выбора для проведения общей анестезии у детей с врождёнными пороками развития аноректальной области являются короткодействующие наркотические анальгетики и мидазолам. При ингаляционной анестезии наиболее эффективным препаратом является севофлуран.

2. Регионарная анестезия является альтернативой общей анестезии при хронических заболеваниях дыхательной системы, нарушениях проходимости дыхательных путей и высоком риске развития злокачественной гипертермии.

3. Комбинированное использование общей анестезии и каудальной анальгезии у детей с врождёнными пороками развития аноректальной области способствует уменьшению объёма интраоперационной кровопотери и более раннему восстановлению функций кишечника.

4. Необходимо проведение дальнейших исследований с целью создания протоколов быстрого восстановления в послеоперационном периоде после хирургических вмешательств по поводу аноректальных пороков развития у детей.

5. До настоящего времени отсутствуют четкие научно обоснованные и практико-ориентированные рекомендации по выбору оптимального метода анестезиологического обеспечения у детей с пороками развития аноректальной области.

ГЛАВА 2

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено на базе АО «Научный центр педиатрии и детской хирургии» отделения анестезиологии, реаниматологии и интенсивной терапии для детей старшего возраста (Алматы, Республика Казахстан) после положительного решения Этического комитета при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (протокол № 12/21 от 10 декабря 2018 года).

2.1 ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОВ

Исследование включало в себя четыре этапа, всего обследовано девяносто детей с пороками развития аноректальной области, которым выполнена задне-сагитальная аноректопластика по Пенья.

Дизайн: Проспективное одноцентровое нерандомизированное исследование. Этапы исследования представлены на рисунке 1.

Критерии включения в исследование:

- 1) пациенты, соответствующие I-II классу по ASA;
- 2) плановые хирургические вмешательства;
- 3) длительность операции не более 2,5 часов;
- 4) наличие добровольного информированного согласия родителей или законных представителей ребенка на участие в исследовании.

Критерии невключения в исследование:

- 1) отказ родителей или законных представителей ребенка от участия в настоящем исследовании;
- 2) пациенты, соответствующие III-V классу по ASA;
- 3) гемодинамическая нестабильность;



Рисунок 1 – Этапы исследования

Общая характеристика пациентов представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Характеристика пациентов в зависимости от используемой методики анестезии

Характеристика	Комбинированная анестезия	Сочетанная анестезия	Каудальная анестезия
Возраст, мес.	16 (11 – 14)	12 (10 – 14)	12 (10 – 14)
Количество мальчиков, абс.	16	20	19
Количество девочек, абс.	14	10	11
Длительность анестезии, мин	109 (108 – 110)	120 (119 – 121)	121 (119 – 121)
Длительность операции, мин	90 (88 – 92)	90 (88 – 91)	90 (88 – 91)
Длительность лечения в ОРИТ, сутки	1 (1 – 1)	1 (1 – 1)	1 (1 – 1)
Длительность ИВЛ в послеоперационном периоде, мин	38 (35 – 40)	5 (5 – 7)	8 (7 – 9)

Распределение пациентов по возрасту и полу в зависимости от используемой методики анестезии представлено в табл. 2 и 3.

Таблица 2 – Распределение пациентов по возрасту

Характеристика	Комбинированная анестезия		Сочетанная анестезия		Каудальная анестезия	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
1 мес. – 1 год	15	50	21	70	20	67
1 – 3 года	13	43,3	9	30	9	30
3 – 5 лет	2	6,7	0	0	1	3
Всего	30	100	30	100	30	100

Средний возраст пациентов в первой группе составил 16 (11-14) мес., во второй – 12 (10-14) мес. и в третьей – 12 (10-14) мес. Дети до одного года составили 64%, 1-3 лет – 32,7% и 3-7 лет – 3,3% пациентов.

Среди детей было 55 (61%) мальчиков и 35 (39%) девочек.

Таблица 3 – Распределение пациентов по полу

Характеристика	Комбинированная анестезия		Сочетанная анестезия		Каудальная анестезия	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Женский	14	46,6	10	33,3	11	36,7
Мужской	16	53,4	20	66,7	19	63,3
Всего	30	100	30	100	30	100

2.2 МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В зависимости от методики анестезии и аналгезии пациенты были разделены на три группы. В I группу включены дети, которым проводилась комбинированная анестезия с использованием наркотических аналгетиков после операции ($n = 30$). Во II группу вошли дети, которым выполнена сочетанная анестезия с продленной эпидуральной аналгезией ($n = 30$), а в III группу включены пациенты, которым проводилась каудальная анестезия с использованием наркотических аналгетиков после операции ($n = 30$).

Оценка изучаемых клинико-лабораторных и инструментальных параметров проводилась на пяти этапах: I этап — за сутки до операции; II этап — сразу после индукции анестезии; III этап — низведение кишечника; IV этап — пробуждение; V этап — через сутки после операции.

Во время исследования оценивались ЧСС, систолическое и диастолическое АД, фракция выброса (ФВ), ударный объем (УО), концентрация глюкозы, кортизола и лактата в плазме крови, интенсивность боли.

Методики анестезии

В первой группе пациентов (комбинированная анестезия), в качестве базового анестетика использовали севофлуран (0,8–1,2 минимальной альвеолярной концентрации [МАК]), который подавался с использованием методики низкого потока [8, 20]. Для достижения миоплегии во время интубации трахеи однократно вводили 1% раствор рокурония бромид в дозе 0,5–0,6 мг/кг. Проводили протективную искусственную вентиляцию легких с управлением

вдохом по давлению. Фракционное внутривенное введение фентанила в дозе 8 мкг/кг (за всё время операции) использовали для поддержания анальгезии.

Во второй группе (сочетанная анестезия), после ингаляционной индукции анестезии севофлураном проводили пункцию и катетеризацию эпидурального пространства на уровне $L_{III}-L_{IV}-Th_{XII}$. Поддержание анестезии обеспечивали болюсным введением 0,2 % раствора ропивакаина в дозе 2 мг/кг и постоянной подачей севофлурана для достижения 0,8–1,2 МАК.

В третьей группе детей (каудальная анестезия), после ингаляционной индукции севофлураном проводили пункцию и введение ропивакаина на уровне S_5 . Поддержание анестезии осуществляли болюсным введением 0,2% раствора ропивакаина в дозе 2 мг/кг.

Инфузионную терапию во время операции проводили сбалансированными кристаллоидными растворами в соответствии с имеющимися рекомендациями [19]. В группе I интраоперационный объем волемической нагрузки составил 8 (8–8) мл/кг/час, а во II и III группах — 9 (9-10) мл/кг/час ($p = 0,000$).

Интраоперационный мониторинг показателей жизнедеятельности проводили с помощью монитора Nihon Kohden BSM-2301K (Nihon Kohden Corporation, Япония).

Ударный объем и фракцию выброса оценивали путём эхокардиографии на аппарате GE Logiq P6 (General Electric GE Healthcare, США). Расположение членов операционной бригады представлено на рисунке 2.

Концентрацию кортизола в плазме крови исследовали на иммунохемилюминесцентном анализаторе «Arshitect 2000 I» (USA ABBOTT) глюкозы и лактата – на анализаторе «ABL 80 flex» (Radiometr, Дания).

Анальгезию в послеоперационном периоде у детей I и III группы проводили внутримышечным введением 2% раствора промедола в дозе 0,2 мг/кг каждые 6-8 ч, во второй группе анальгезия обеспечивалась постоянной инфузией 0,2% раствора ропивакаина в дозе 0,3 мг/кг/час.

Интенсивность боли по шкале FLACC оценивали через один час после

операции и перед переводом из ОАРИТ [221].

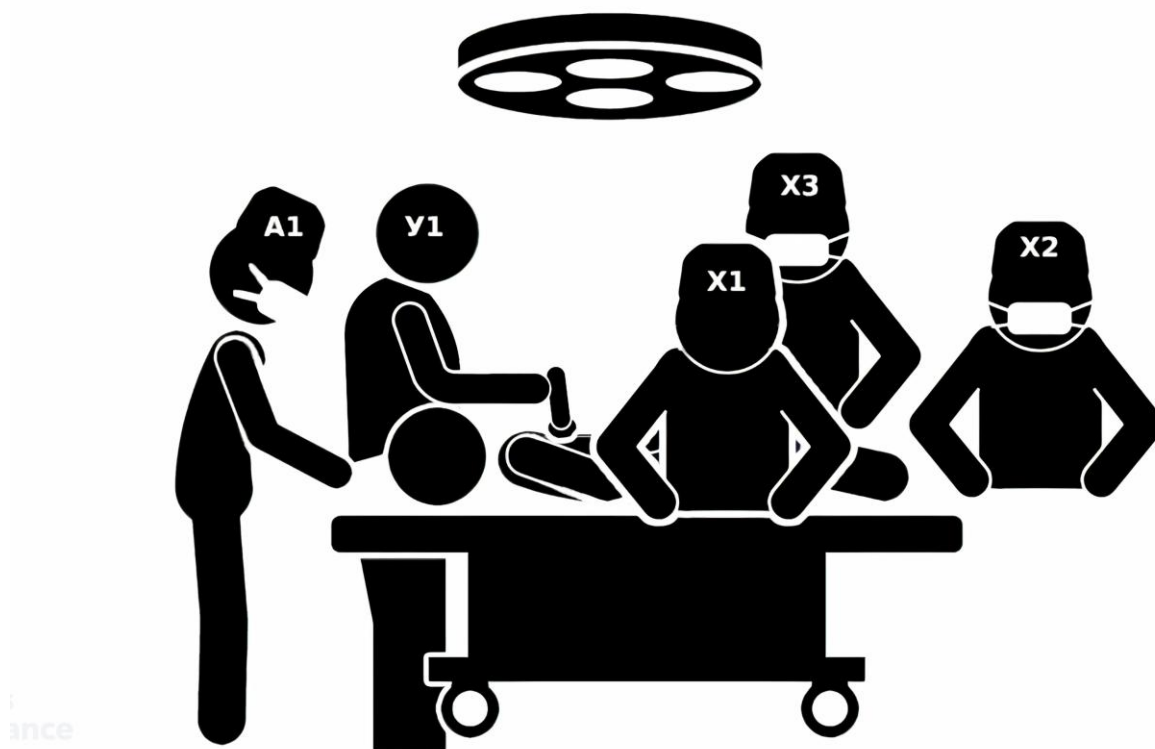


Рисунок 2 – Расположение членов операционной бригады во время эхокардиографии

2.3 ПРИНЦИПЫ СОСТАВЛЕНИЯ ФОРМАЛИЗОВАННОЙ КАРТЫ

Для решения поставленных в исследовании задач была специально создана формализованная карта, в которую вносились все регистрируемые показатели по каждому ребёнку. Эта карта в последующем явилась основой для формирования электронной базы данных. Вносимая в формализованную карту информация была распределена на четыре основных блока, которые включали в себя сорок пять характеристик, отражающих паспортные и антропометрические данные исследуемого ребенка, показатели клинико-лабораторного статуса, результаты инструментального обследования. В отдельный блок вносилась информация, отражающая оценку интенсивности боли и вид анестезии.

I блок – паспортные данные (6 показателей): фамилия, имя, вес, рост ребенка, номер медицинской карты стационарного больного, диагноз

II блок – вид анестезии (4 параметра): комбинированная анестезия с использованием наркотических анальгетиков после операции; сочетанная анестезия с продленной эпидуральной анальгезией, сочетанная анестезия с использованием наркотических препаратов в послеоперационном периоде; оценка интенсивности боли по шкале FLACC.

III блок – данные лабораторного обследования (26 показателей): гемоглобин, количество эритроцитов, лейкоцитов, тромбоцитов, АЛТ, АСТ, билирубин, СРБ, калий, натрий, хлор, кальций, креатинин, мочевины, кортизол, глюкоза, pH, pCO₂, pO₂, BE, лактат, ПТИ, МНО, фибриноген, АЧТВ и др.

IV блок – показатели гемодинамического статуса (9 показателей): частота сердечных сокращений, систолическое и диастолическое АД, среднее артериальное давление, фракция выброса, ударный объем и др..

2.4 СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистический анализ осуществляли с помощью программы StatSoft Statistica 10.0. Проверку данных на соответствие закону о нормальном распределении проводили с помощью тестов Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилка. В связи с тем, что первичные показатели не соответствовали закону о нормальном распределении, результаты представлены в виде медианы (Me) и интерквартильного размаха (LQ – HQ). Для сравнительного анализа количественных признаков в двух группах использовали непараметрический критерий Манна-Уитни, в трёх – критерий Краскелла-Уоллиса с последующим множественным сравнением по Данну или Даннету. Для оценки наличия взаимосвязей между показателями стресс-ответа и гемодинамическими параметрами использовали ранговый корреляционный анализ Спирмена. За критический уровень значимости p принимали значение $< 0,05$.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 ВЛИЯНИЕ АНЕСТЕЗИИ НА ПОКАЗАТЕЛИ ГЕМОДИНАМИКИ ПРИ
КОРРЕКЦИИ АНОРЕКТАЛЬНЫХ АНОМАЛИЙ У ДЕТЕЙ.

Показатели ЧСС на этапах исследования представлены в таблице 3. На первом и втором этапах статистически значимые различия как внутри групп, так и между ними отсутствовали. Во время низведения кишечника у детей, где использовалась сочетанная анестезия, было отмечено более выраженное уменьшение ЧСС, которое явилось статистически значимым по сравнению показателями детей, где применялась комбинированная анестезия.

Таблица 3 – Показатели частоты сердечных сокращений в зависимости от методики анестезии

Вид анестезии	За сутки до операции	Индукция анестезии	Низведение кишечника	Пробуждение	Через сутки после операции
	Me(LQ – HQ)				
Комбинированная анестезия	122 (118 – 128)	122 (119 – 128)	120 (115 – 125)	129,5 ^{а, в, г} (120 – 135)	127,5 ^{б, г} (120 – 132)
Сочетанная анестезия	122 (111 – 130)	122 (111 – 130)	106 ^{д, е} (103 – 110)	112 ^{д, е, ж} (108 – 115)	117,5 ^{д, е, ж, з} (110 – 127)

^а – различия статистически значимы по сравнению с I этапом ($p = 0,000$); ^б – различия статистически значимы по сравнению с I этапом ($p = 0,03$); ^в – различия статистически значимы по сравнению со II этапом ($p = 0,00$); ^г – различия статистически значимы по сравнению со III этапом ($p = 0,01$); ^д – различия статистически значимы по сравнению с I этапом ($p = 0,000$); ^е – различия статистически значимы по сравнению со II этапом ($p =$

0,000); ^ж – различия статистически значимы по сравнению с III этапом ($p = 0,000$); ^е – различия статистически значимы по сравнению с IV этапом ($p = 0,000$)

Достоверные различия были отмечены и внутри группы с предыдущими этапами исследования (табл. 3, рис. 3). На этапе пробуждения и спустя сутки после операции отмечалось увеличение ЧСС, причем оно было более выраженным у детей первой группы, что явилось статистически значимым, как внутри групп, так и между ними.

Показатели системного АД на этапах исследования в зависимости от используемой методики анестезии представлены в таблице 4.

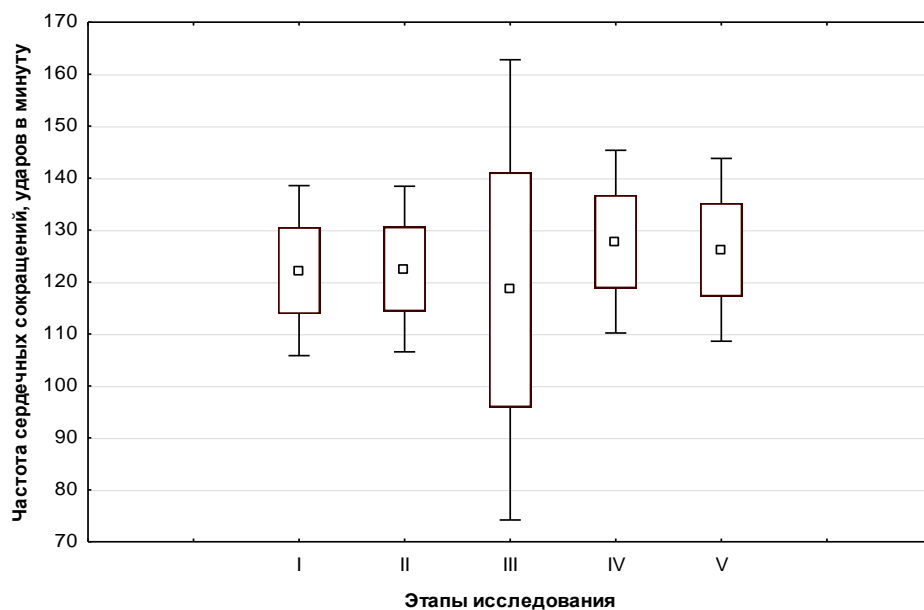
Таблица 4 – Показатели АД в зависимости от методики анестезии

Вид анестезии	За сутки до операции	Индукция анестезии	Низведение кишечника	Пробуждение	Через сутки после операции
<i>Систолическое АД, мм рт. ст. [Me (LQ – HQ)]</i>					
Комбинированная анестезия	89,5 (88,0 – 90,0)	90,5 (89,0 – 92,0)	80,0 ^{а, б} (80,0 – 85,0)	82,5 ^{б, в} (81,0 – 90,0)	87,0 ^{б, в} (87,0 – 89,0)
Сочетанная анестезия	89,0 (85,0 – 90,0)	90,0 (86,0 – 90,0)	80,0 ^{г, д} (80,0 – 83,0)	81,0 ^{г, д, е} (81,0 – 87,0)	87,0 ^{е, ж} (86,0 – 89,0)
<i>Диастолическое АД, мм рт. ст. [Me (LQ – HQ)]</i>					
Комбинированная анестезия	50,5 (45,0 – 53,0)	50,0 (49,0 – 52,0)	48,0 ^з (44,0 – 49,0)	49,5 (45,0 – 57,0)	50,0 (47,0 – 55,0)
Сочетанная анестезия	50,0 (49,0 – 55,0)	49,0 (46,0 – 50,0)	42,0 ^{и, к} (40,0 – 43,0)	44,0 ^{и, к, л} (42,0 – 46,0)	48,5 ^{и, л} (45,0 – 51,0)

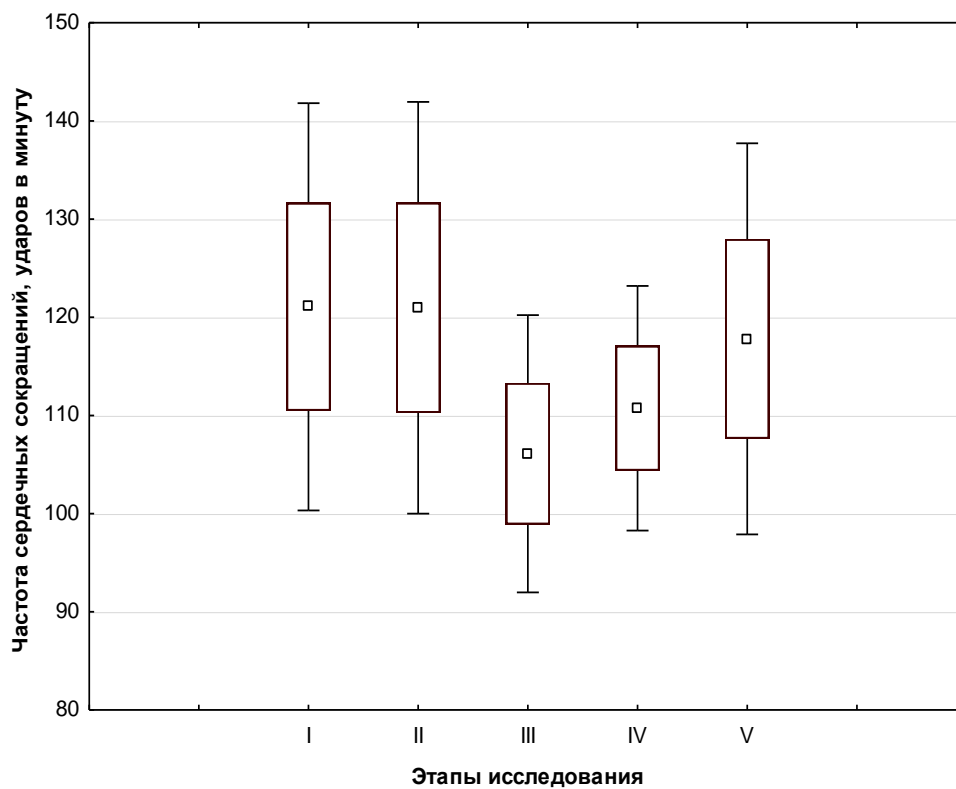
^а – различия статистически значимы по сравнению с I этапом ($p = 0,000$); ^б – различия статистически значимы по сравнению со II этапом ($p = 0,00$); ^в – различия статистически значимы по сравнению со III этапом ($p = 0,000$); ^г – различия статистически значимы по сравнению с I этапом ($p = 0,000$); ^д – различия статистически значимы по сравнению со II этапом ($p = 0,00$); ^е – различия статистически значимы по сравнению с III этапом ($p = 0,00$); ^ж – различия статистически значимы по сравнению с IV этапом ($p = 0,000$); ^з – различия статистически значимы по сравнению с I этапом ($p = 0,000$); ^и – различия статистически значимы по сравнению со II этапом ($p = 0,00$); ^к – различия статистически значимы по сравнению с III этапом ($p = 0,00$); ^л – различия статистически значимы по сравнению с IV этапом ($p = 0,000$).

^{жс} – различия статистически значимы по сравнению с IV этапом ($p = 0,00$); ³ – различия статистически значимы по сравнению со II этапом ($p = 0,00$); ^и – различия статистически значимы по сравнению с I этапом ($p = 0,00$); ^к – различия статистически значимы по сравнению со II этапом ($p = 0,00$); ^л – различия статистически значимы по сравнению с III этапом ($p = 0,00$);

При сравнении показателей систолического АД между группами статистически значимых различий выявлено не было, однако обращает на себя внимание, что как у детей первой, так и второй групп на третьем этапе исследования (низведение кишечника) оно было значительно ниже по сравнению со всеми другими этапами исследования (рис. 4), что явилось статистически значимым ($p < 0,005$).

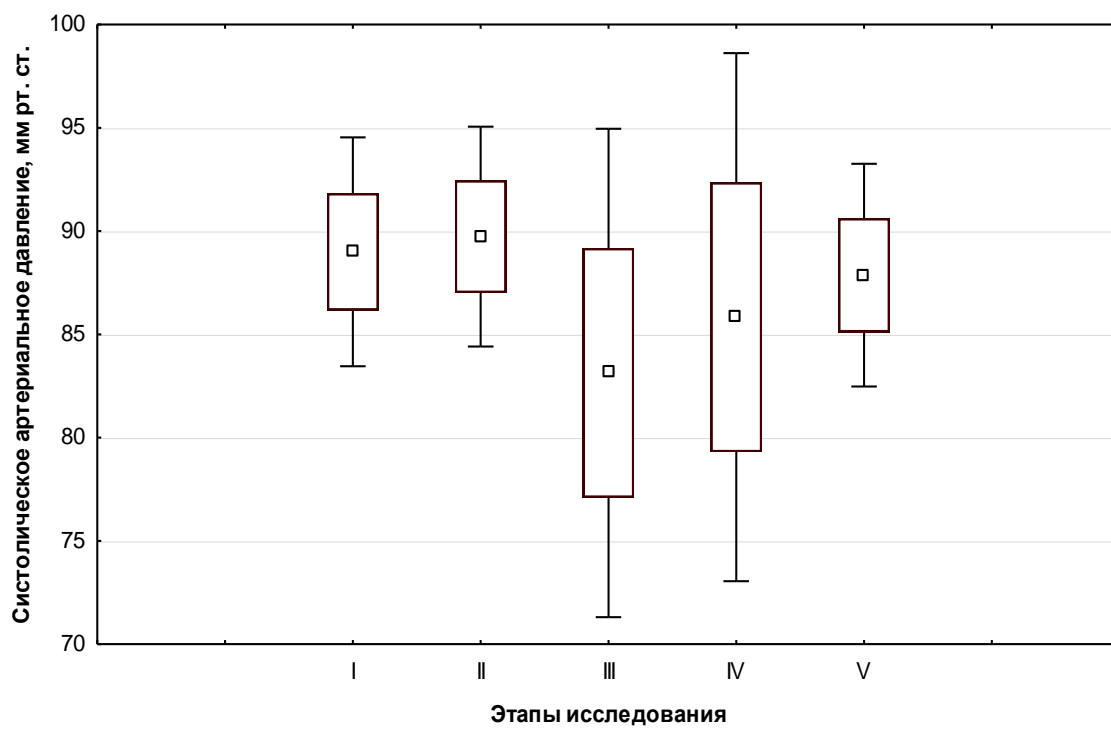


А – Комбинированная анестезия

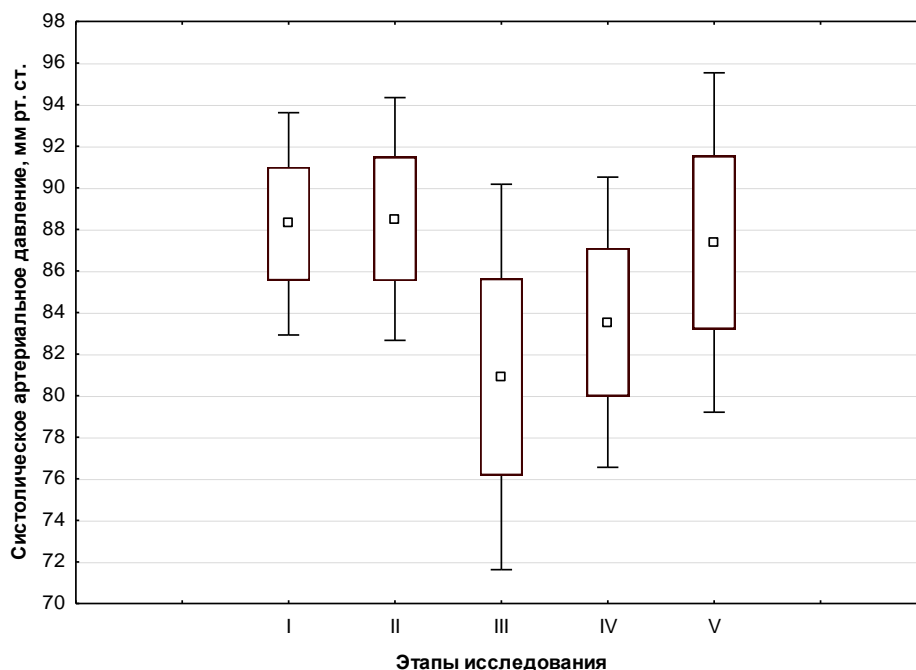


В – Сочетанная анестезия

Рисунок 3 - ЧСС в зависимости от методики анестезии



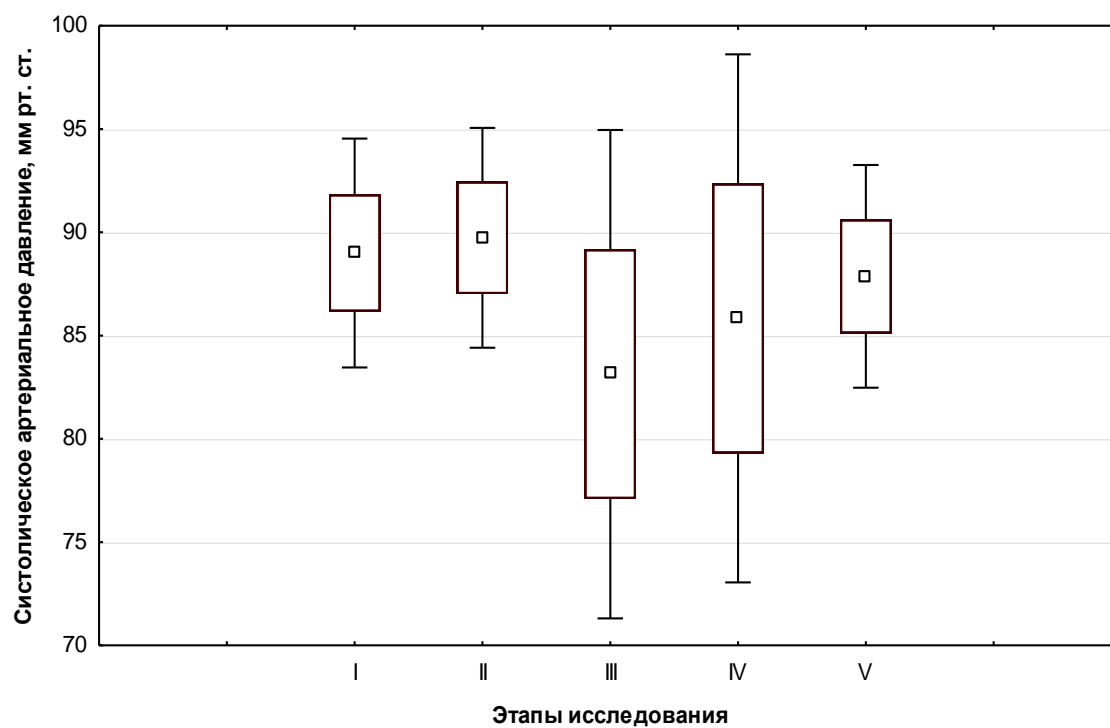
А – Комбинированная анестезия



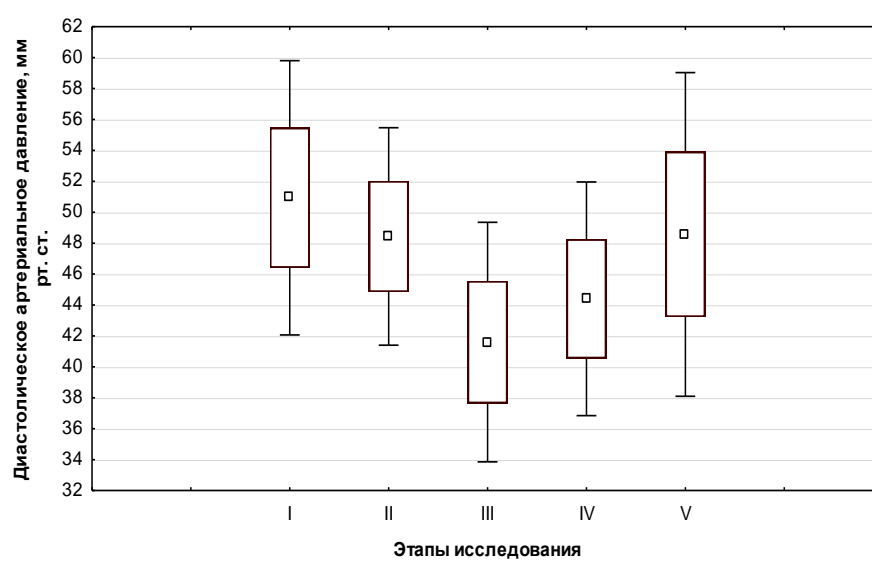
В – Сочетанная анестезия

Рисунок 4 - Систолическое артериальное давление в зависимости от методики анестезии

Статистически значимые различия в показателях диастолического артериального давления между группами на первом и втором этапах исследования отсутствовали, однако, на этапе низведения кишечника показатели значительно снизились, как у детей первой, так и второй групп, при этом в большей степени это было характерно для пациентов, где применялась эпидуральная методика анестезии. На этапе пробуждения показатели диастолического АД также были более низкими у детей второй группы, что явилось статистически значимым (рис. 5). Через сутки после операции различия между группами отсутствовали.



А – Систолическое артериальное давление в зависимости от методики анестезии



В – Сочетанная анестезия

Рисунок 5 - Диастолическое артериальное давление в зависимости от методики анестезии

В таблице 5 представлены показатели среднего АД на разных этапах исследования. Статистически значимая разница между группами выявлена лишь на третьем и четвёртом этапах исследования, при этом более низкие показатели также были характерны для детей второй группы.

Таблица 5 – Показатели среднего АД (мм рт. ст.) в зависимости от методики анестезии

Вид анестезии	За сутки до операции	Индукция анестезии	Низведение кишечника	Пробуждение	Через сутки после операции
	Me(LQ – HQ)				
Комбинированная анестезия	64,0 (60,0 – 65,0)	63,7 (61,7 – 64,7)	59,3 ^{а,б} (56,7 – 60,3)	61,5 ^б (58,0 – 65,0)	62,5 ^б (60,7 – 66,0)
Сочетанная анестезия	63,3 (61,0 – 65,7)	62,3 ^г (59,7 – 64,0)	54,7 ^{г, д, з} (52,7 – 56,3)	57,0 ^{г, д, е, з} (55,0 – 58,3)	61,7 ^{г, е, ж} (59,9 – 64,7)

^а – различия статистически значимы по сравнению с I этапом ($p = 0,000$); ^б – различия статистически значимы по сравнению со II этапом ($p = 0,00$); ^в – различия статистически значимы по сравнению со III этапом ($p = 0,000$); ^г – различия статистически значимы по сравнению с I этапом ($p = 0,000$); ^д – различия статистически значимы по сравнению со II этапом ($p = 0,000$); ^е – различия статистически значимы по сравнению с III этапом ($p = 0,000$); ^ж – различия статистически значимы по сравнению с IV этапом ($p = 0,000$); ^з – различия между группами статистически значимы ($p = 0,000$)

В табл. 6 представлена динамика ударного объёма и фракции выброса у пациентов обеих групп.

Статистически значимых различий в показателях ударного объёма между группами ни на одном из этапов исследования выявлено не было, однако, при сравнении показателей внутри групп было установлено, что в группе пациентов, где использовалась сочетанная анестезия, какие-либо различия между этапами

исследования отсутствовали, в то время как в группе комбинированной анестезии они были статистически значимыми.

Таблица 6 – Динамика ударного объема и фракции выброса в зависимости от методики анестезии

Вид анестезии	За сутки до операции	Индукция анестезии	Низведение кишечника	Пробуждение	Через сутки после операции
	Ударный объем, мл [Me (LQ – HQ)]				
Комбинированная анестезия	11,75 (7,5 – 20,2)	11,75 (7,5 – 20,2)	13,65 (8,2 – 23,7)	11,5 ^a (10,3 – 14,0)	10,95 (7,1 – 20,9)
Сочетанная анестезия	10,75 (8,9 – 17,5)	10,75 (8,9 – 17,5)	14,5 (10,5 – 20,2)	13,5 (10,5 – 17,5)	13,6 (10,5 – 19,8)
Вид анестезии	Индекс ударного объема [Me (LQ – HQ)]				
Комбинированная анестезия	28,2 (21,4 – 36,7)	28,2 (21,4 – 36,67)	30,7 (23,2 – 40,7)	25,8 ^б (23,6 – 30,6)	24,4 (20,5 – 35,6)
Сочетанная анестезия	27,6 (22,1 – 37,6)	27,6 (22,1 – 37,6)	37,1 (25,1 – 49,5)	32,9 ^в (24,8 – 43,3)	28,6 (23,3 – 43,5)
Вид анестезии	За сутки до операции	Индукция анестезии	Низведение кишечника	Пробуждение	
	Фракция выброса, % [Me (LQ – HQ)]				
Комбинированная анестезия	77,0 (72,0 – 81,0)	77,0 (72,0 – 81,0)	78,0 (74,0 – 83,0)	76,0 ^г (72,0 – 74,0)	
Сочетанная анестезия	77,30 (73,0 – 81,0)	77,3 (73,0 – 81,0)	75,2 ^д (72,0 – 77,0)	76,1 (72,0 – 79,0)	

^a – различия статистически значимы по сравнению с предыдущими этапами исследования ($p < 0,05$); ^b – различия статистически значимы по сравнению с третьим этапом исследования ($p = 0,04$); ^в – различия между группами статистически значимы ($p = 0,02$); ^г – различия статистически значимы по сравнению с I и II этапом исследования ($p = 0,02$); ^д – различия между группами статистически значимы ($p = 0,01$)

В частности, ударный объем у детей первой группы значительно снизился на этапе пробуждения (рис. 6), что явилось статистически значимым по сравнению с I-III этапами исследования ($p < 0,005$). Аналогичные изменения были характерны и для индекса ударного объема, который также был существенно ниже на IV этапе исследования.

При оценке показателей фракции выброса было установлено, что максимальные её показатели были характерны для детей первой группы на этапе низведения кишечника, что явилось статистически значимым по сравнению с показателями второй группы (табл. 6, рис. 7).

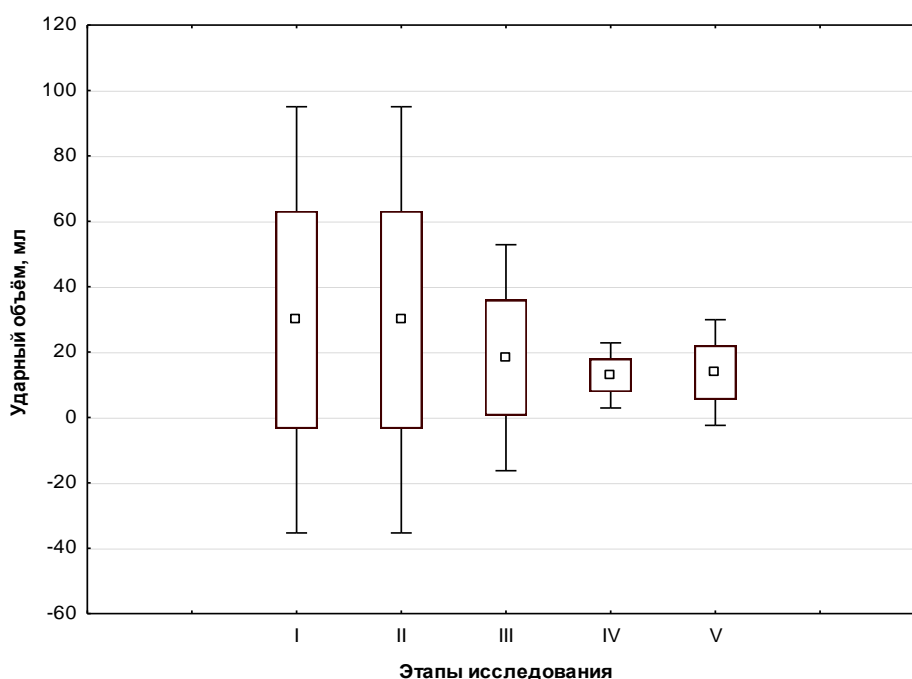


Рисунок 6 - Ударный объем при использовании комбинированной анестезии.

Показатели сердечного индекса статистически значимых различий, как между, так и внутри групп не имели (табл. 7).

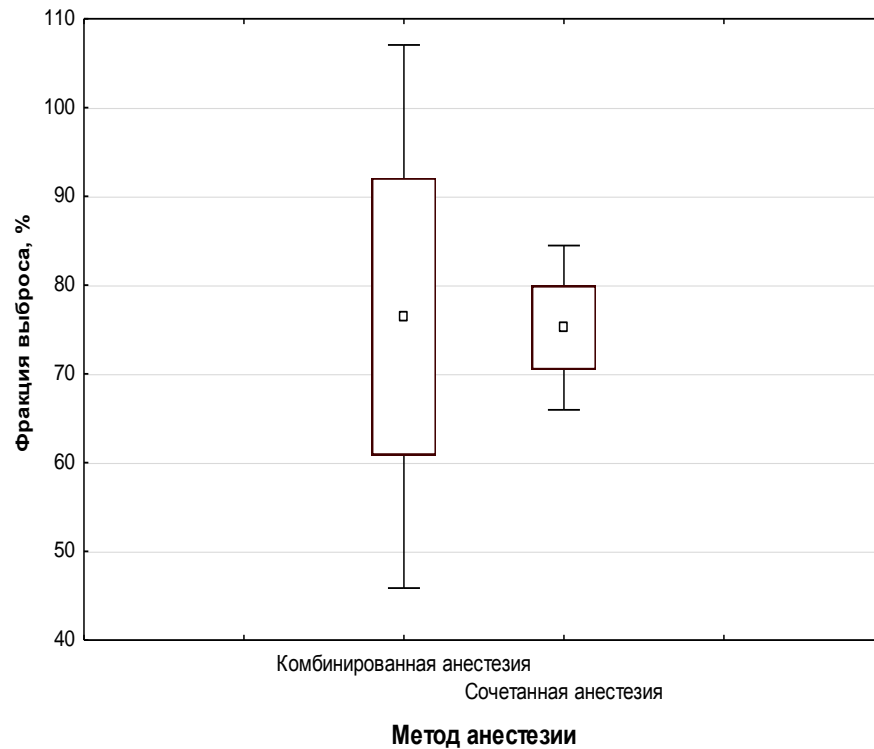


Рис. 7 - Фракция выброса на этапе низведения кишечника в зависимости от методики анестезии

Таблица 7 – Динамика сердечного индекса в зависимости от методики анестезии

Вид анестезии	За сутки до операции	Индукция анестезии	Низведение кишечника	Пробуждение	Через сутки после операции
Комбинированная анестезия	3,51 (2,48 – 4,47)	3,51 (2,48 – 4,51)	3,75 (2,50 – 4,76)	3,39 (2,83 – 3,98)	3,19 (2,60 – 4,62)
Сочетанная анестезия	3,34 (2,67 – 4,70)	3,34 (2,67 – 4,70)	3,88 (2,82 – 4,90)	3,46 (2,90 – 4,57)	3,42 (2,69 – 5,0)

При использовании сочетанной анестезии на этапе низведения кишечника отмечается статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений и системного артериального давления, что, вероятнее всего, обусловлено мощным симпатолитическим эффектом местных анестетиков.

Таким образом, полученные на данном этапе исследования результаты, позволили сделать следующие резюме:

1. Наиболее значимые изменения показателей гемодинамики отмечаются при выполнении самого травматичного этапа хирургического вмешательства (низведение кишечника), независимо от используемой методики анестезии.

2. При использовании эпидуральной блокады как компонента сочетанной анестезии на этапе низведения кишечника отмечаются выраженное статистически значимое снижение частоты сердечных сокращений и системного артериального давления, что, вероятнее всего, обусловлено мощным симпатолитическим эффектом местных анестетиков.

3. Сочетанная анестезия, в отличие от комбинированной, не оказывает существенного влияния на показатели ударного объема и фракции выброса у детей раннего возраста, нуждающихся в коррекции аноректальных аномалий.

3.2 ПОКАЗАТЕЛИ СТРЕСС-ОТВЕТА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДИКИ АНЕСТЕЗИИ

При исследовании уровня гликемии в крови было установлено, что как у детей, где использовалась комбинированная анестезия, так и в группе пациентов с применением сочетанной анестезии концентрация глюкозы, как на этапе пробуждения, так и спустя сутки после операции была значительно выше по сравнению с исходными показателями до операции ($p < 0,05$), что может быть обусловлено как синдромом реперфузии, так и наличием боли в раннем послеоперационном периоде. Во время индукции анестезии уровень глюкозы снижался в обеих группах ($p < 0,05$), что, вероятнее всего, обусловлено устранением эмоционального беспокойства. На этапе низведения кишечника, концентрация глюкозы опять повышалась, что также было статистически значимым по сравнению с исходными показателями ($p < 0,05$). Межгрупповые различия в уровне гликемии на всех этапах исследования отсутствовали.

Концентрация кортизола в плазме крови была одинаково высокой на первом и втором этапах исследования у детей обеих групп, межгрупповые различия отсутствовали (табл. 8, рис. 8), однако на этапе низведения кишечника в группе детей, где применялась сочетанная анестезия, его концентрация существенно снизилась, что явилось статистически значимым по сравнению с показателями группы комбинированной анестезии ($p < 0,05$). Во время пробуждения концентрация кортизола в I группе значительно возросла и оставалась достаточно высокой даже через сутки после операции, что свидетельствует о значительной степени выраженности операционного стресса при использовании комбинированной анестезии. Аналогичные данные были получены Manou-Stathopoulou V. et al. (2019), которые показали, что максимальный уровень кортизола наблюдается в первые сутки после операции, однако, высокие показатели могут сохраняться даже в течение недели после хирургического вмешательств.

У детей, где применялась сочетанная анестезия, концентрация кортизола на IV и V этапах исследования продолжала снижаться, что было статистически значимым и свидетельствовало об эффективности используемой методики анестезии. Это подтверждается результатами и других исследований, в которых авторы отмечают более существенное снижение кортизола крови при использовании регионарных методик анестезии у детей. Iwasaki M. et al. (2015) установили, что концентрация кортизола и адреналина в моче при использовании эпидуральной анестезии была более низкой. Benka A.U. et al. (2020) также отмечают более благоприятное влияние каудальной анестезии в сочетании с общей на состояние пациента в виде менее выраженного операционного стресса, гемодинамической стабильности и уменьшения интенсивности боли после операции.

Таблица 8 – Показатели маркеров стресс-реакции в зависимости от методики анестезии

Показатель	Группа	За сутки до операции	Индукция анестезии	Низведение кишечника	Пробуждение	Через сутки после операции
Глюкоза, ммоль/л	КА	4,9 (4,3 – 5,3)	4,8 ^h (4,2 – 5,1)	5,0 ^п (4,8 – 5,8)	5,2 ^р (4,5 – 6,3)	5,8 ^{о, с} (4,9 – 6,5)
	СА	4,9 (4,8 – 5,6)	4,7 ^т (4,3 – 5,2)	5,4 ^у (4,3 – 5,8)	5,3 (4,3 – 5,8)	5,1 ^ф (4,3 – 5,8)
Кортизол, нмоль/л	КА	10,5 (7,8 – 12,5)	10,0 ^е (6,7 – 11,7)	10,3 (6,0 – 13,4)	13,0 ^{ж, з, и} (9,8 – 16,0)	9,0 ^к (6,0 – 14,0)
	СА	10,4 (7,4 – 11,8)	10,1 (7,8 – 11,3)	8,0 ^б (6,9 – 10,3)	7,50 ^в (5,0 – 11,0)	7,2 (5,0 – 10,0)
Лактат, ммоль/л	КА	1,2 (1,0 – 1,3)	1,1 ^г (1,0 – 1,2)	1,2 ^д (1,0 – 1,3)	1,3 (0,9 – 2,3)	1,2 (1,0 – 2,2)
	СА	1,2 (1,0 – 1,3)	1,2 (1,0 – 1,2)	1,0 ^{а, л, м} (0,9 – 1,2)	1,2 (0,9 – 1,4)	1,1 (1,0 – 1,5)

^а - различия между группами статистически значимы ($p = 0,02$); ^б - различия между группами статистически значимы ($p = 0,035$); ^в - различия между группами статистически значимы ($p = 0,000$); ^с - различия статистически значимы между показателями I и II этапов ($p = 0,02$); ^д - различия статистически значимы между показателями II и III этапов ($p = 0,006$); ^е - различия статистически значимы между показателями I и II этапов ($p = 0,02$); ^ж - различия статистически значимы между показателями I и IV этапов ($p = 0,02$); ^з - различия статистически значимы между показателями II и IV этапов ($p = 0,003$); ^и - различия статистически значимы между показателями III и IV этапов ($p = 0,04$); ^к - различия статистически значимы между показателями IV и V этапов ($p = 0,005$); ^л - различия статистически значимы между показателями I и III этапов ($p = 0,002$); ^м - различия статистически значимы между показателями II и III этапов ($p = 0,003$); ^н - различия статистически значимы между показателями I и II этапов ($p = 0,000$); ^о - различия статистически значимы между показателями I и V этапов ($p = 0,01$); ^п - различия статистически значимы между показателями II и III этапов ($p = 0,00$); ^р - различия статистически значимы между показателями II и IV этапов ($p = 0,00$); ^с - различия статистически значимы между показателями II и V этапов ($p = 0,00$); ^т - различия статистически значимы между показателями I и II этапов ($p = 0,00$); ^у - различия статистически значимы между показателями II и III этапов ($p = 0,00$); ^ф - различия статистически значимы между показателями II и V этапов ($p = 0,03$)

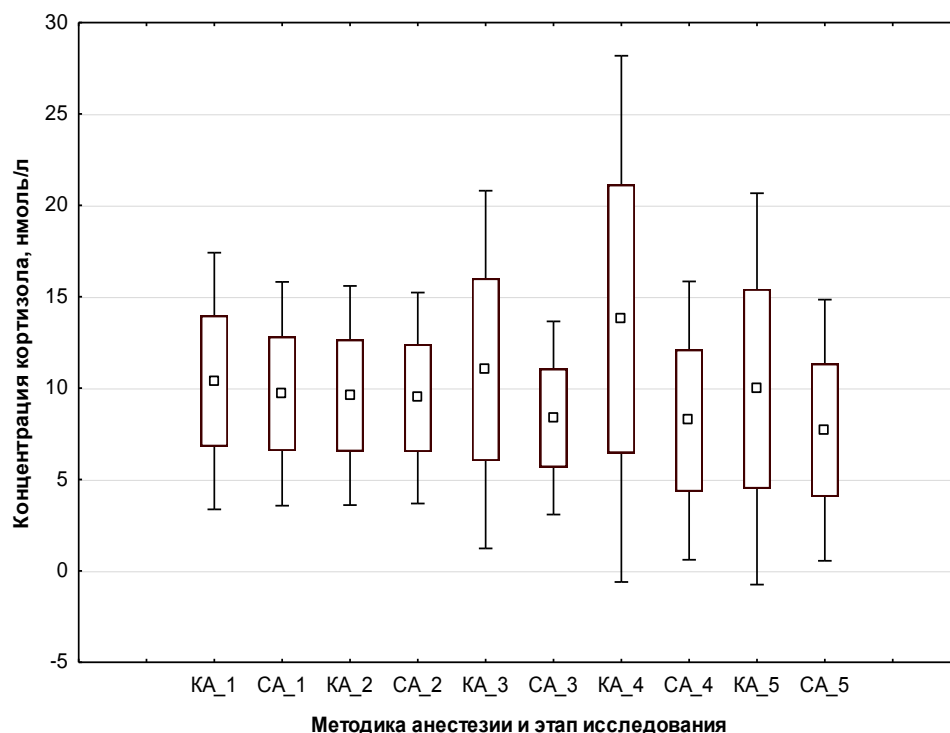


Рисунок 8 - Концентрация кортизола в плазме крови в зависимости от методики анестезии

Концентрация лактата у детей обеих групп находилась в пределах референсных значений и не превышала 2,0 ммоль/л, что отражает адекватную оксигенацию тканей, независимо от используемой методики анестезии (табл. 9) и сопоставимо с данными других исследователей.

В тоже время следует отметить, что на этапе низведения кишечника у детей, где использовалась сочетанная анестезия, его концентрация значительно снизилась, что явилось статистически значимым, как по сравнению с показателями предыдущих этапов, так и детей I группы, где применялась комбинированная анестезия (рис. 9). Это позволяет говорить о более выраженном обезболивающем эффекте и гладком течении сочетанной анестезии.

С помощью корреляционного анализа в группе детей, где применялась сочетанная анестезия, выявлены статистически значимые корреляционные зависимости, имеющие клиническое значение (табл. 9). Установлены отрицательные корреляции средней силы между концентраций кортизола и показателями гемодинамики на III и IV этапах исследования.

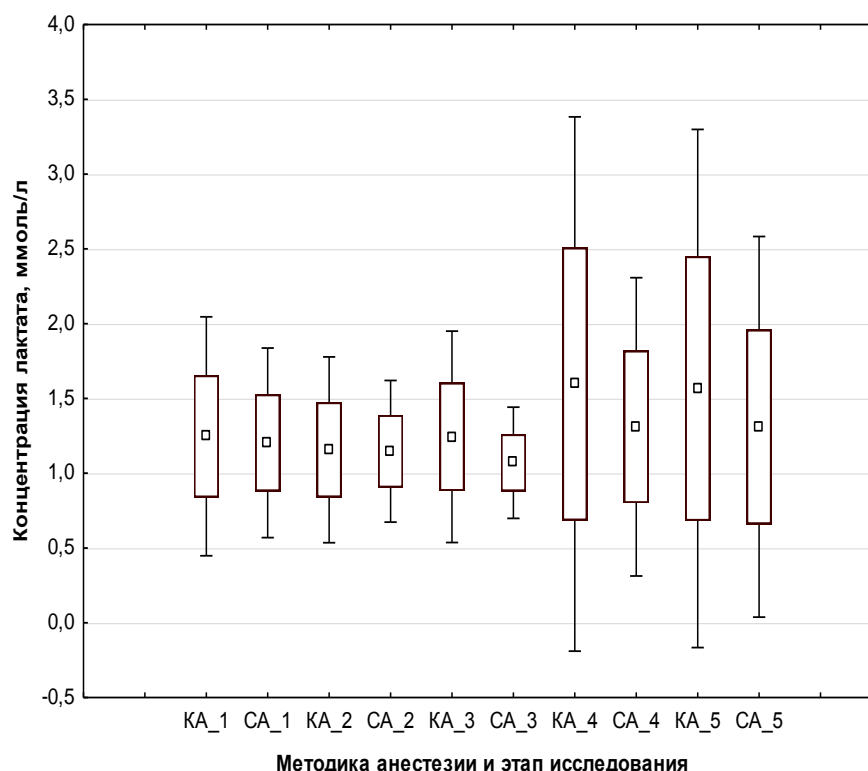


Рисунок 9 - Концентрация лактата в плазме крови в зависимости от методики анестезии

Исходя из этого можно предположить, что увеличение концентрации кортизола в плазме крови свидетельствует о недостаточном уровне защиты от хирургической агрессии и сопряжено с гемодинамическими изменениями, которые могут стать причиной реперфузионных нарушений. В тоже время регионарная анестезия сама по себе может сопровождаться относительной артериальной гипотензией. Однако, учитывая нормальные показатели лактата в нашем исследовании, можно утверждать, что выраженные нарушения системной перфузии и оксигенации тканей в большинстве случаев отсутствуют. На пятом этапе исследования отмечена положительная корреляция средней силы между уровнем кортизола в крови и показателями диастолического давления, что позволяет говорить об адекватной системной перфузии в раннем послеоперационном периоде на фоне восстановления физиологического гормонального статуса и циркадного ритма синтеза кортизола. В тоже время, в исследованиях, куда вошли пациенты после открытых операций на сердце,

специфического повышения артериального давления в зависимости от степени выраженности операционного стресса выявлено не было.

Таблица 9 – Корреляционные зависимости между маркерами стресс-реакции и показателями гемодинамики в зависимости от методики анестезии

Показатели	R	P
<i>Комбинированная анестезия</i>		
Концентрация лактата и ЧСС на I этапе исследования	-0,4	0,03
<i>Сочетанная анестезия</i>		
Концентрация лактата и фракция выброса на III этапе исследования	0,45	0,01
Концентрация кортизола и фракция выброса на II этапе исследования	-0,37	0,04
Концентрация кортизола и ударный объем на IV этапе исследования	-0,39	0,03
Концентрация кортизола и диастолическое АД на IV этапе исследования	-0,46	0,01
Концентрация кортизола и среднее АД на IV этапе исследования	-0,50	0,00
Концентрация кортизола и диастолическое АД на V этапе исследования	0,48	0,00

Таким образом, кортизол является высокочувствительным маркером периоперационного стресса у детей с аномалиями аноректальной области, что позволяет его использовать для выбора наиболее безопасного варианта анестезии, особенно если учесть, что его высокие концентрации и расстройства циркадного ритма могут стать причиной уменьшения темпов восстановления после операции.

Наиболее информативными показателями, отражающими степень выраженности предоперационного стресса у детей с аноректальными мальформациями, являются концентрации кортизола и лактата в крови.

Наиболее выраженные изменения концентрации кортизола и лактата отмечаются во время низведения кишечника, как самого травматичного этапа хирургического вмешательства, что позволяет судить о степени защиты от хирургической агрессии и эффективности используемой методики анестезии.

Сочетанная анестезия у детей с аноректальными мальформациями обладает более выраженным антистрессорным эффектом и обеспечивает адекватный уровень защиты на протяжении всего периоперационного периода.

Нормальные концентрации лактата на всех этапах исследования, независимо от используемой методики анестезии, свидетельствуют об отсутствии выраженных нарушений перфузии и оксигенации тканей, как при комбинированной, так и сочетанной анестезии, что позволяет их одинаково успешно использовать в клинической практике.

РЕЗЮМЕ:

1. Концентрация кортизола и лактата в крови являются информативными показателями, отражающими степень выраженности периперационного стресса у детей с аноректальными мальформациями.

2. Наиболее выраженные изменения концентрации кортизола и лактата отмечаются во время низведения кишечника, как самого травматичного этапа хирургического вмешательства, что позволяет судить о степени защиты от хирургической агрессии и эффективности используемой методики анестезии

3. Сочетанная анестезия у детей с аноректальными мальформациями обладает более выраженным антистрессорным эффектом и обеспечивает адекватный уровень защиты на протяжении всего периперационного периода.

4. Нормальные концентрации лактата на всех этапах исследования, независимо от используемой методики анестезии, свидетельствуют об отсутствии выраженных нарушений перфузии и оксигенации тканей, как при комбинированной, так и сочетанной анестезии.

3.3 ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ АНАЛЬГЕЗИИ В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ

При оценке показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы выявлено, что минимальное негативное влияние на показатели ЧСС оказывают методики анестезии с применением центральных блокад (II и III группа пациентов).

Таблица 10 – Показатели сердечно-сосудистой системы в периоперационном периоде в зависимости от методики анестезии

Этап исследования / вид анестезии	I группа	II группа	III группа
<i>Частота сердечных сокращений</i>			
Индукция анестезии	122 (119 – 128)	122 (111 – 130)	128 (110 – 130)
Низведение кишечника	120 (115 – 125)	106 (103 – 110) ^a p = 0,000	110 (103 – 110) ^a p = 0,000
Пробуждение	130 (120 – 135)	112 (108 – 115) ^a p = 0,000	113 (108 – 115) ^a p = 0,000
<i>Систолическое артериальное давление</i>			
Индукция анестезии	90,5 (89,0 – 92,0)	90 (86,0 – 90,0)	90,0 (87,0 – 90,0)
Низведение кишечника	80,0 (80,0 – 85,0)	80 (80,0 – 83,0)	80,0 (79,0 – 81,0) ^a p = 0,007
Пробуждение	82,5 (81,0 – 90,0)	81 (81,0 – 87,0)	81,0 (81,0 – 81,0) ^a p = 0,02
<i>Диастолическое артериальное давление</i>			
Индукция анестезии	50,0 (49,0 – 52,0)	49,0 (46,0 – 50,0)	49,0 (48,0 – 50,0) p = 0,000
Низведение кишечника	48,0 (44,0 – 49,0)	42,0 (40,0 – 43,0) ^a p = 0,000	41,0 (40,0 – 42,0) p = 0,000
Пробуждение	49,5 (45,0 – 57,0)	44,0 (42,0 – 46,0) ^a p = 0,000	45,0 (42,0 – 45,0) p = 0,000
<i>Среднее артериальное давление</i>			
Индукция анестезии	63,7 (59,3 – 61,5)	62,3 (59,7 – 64,0)	63,3 (61,0 – 63,3) ^a p = 0,000
Низведение кишечника	59,3 (56,7 – 60,3)	54,7 (52,7 – 56,3) ^a p = 0,000	54,2 (53,0 – 54,7) ^a p = 0,000
Пробуждение	61,5 (58,0 – 65,0)	57,0 (55,0 – 58,3) ^a p = 0,000	57,0 (56,3 – 58,3) ^a p = 0,000
<i>Фракция выброса</i>			
Индукция анестезии	77,0 (72,0 – 81,0)	77,3 (73,0 – 81,0)	81,0 (76,0 – 82,0) ^b p = 0,03
Низведение кишечника	78,0 (74,0 – 83,0)	75,2 (72,0 – 77,0) ^a p = 0,04	74,0 (70,0 – 76,0) ^a p = 0,003
Пробуждение	76,0 (72,0 – 74,0)	76,1 (72,0 – 79,0)	74,0 (72,0 – 76,0)
<i>Ударный объём</i>			
Индукция анестезии	11,75 (7,5 – 20,2)	10,8 (8,9 – 17,5)	8,9 (7,5 – 10,5)
Низведение кишечника	13,65 (8,2 – 23,7)	14,5 (10,5 – 20,2)	20,2 (6,5 – 23,9)
Пробуждение	11,5 (10,3 – 14,0)	14,0 (10,5 – 17,5)	13,9 (10,5 – 17,5) ^a p = 0,04

^a – различия статистически значимы по сравнению с показателями I группы; ^b – различия статистически значимы по сравнению с показателями II группы

Обращает на себя внимание наличие умеренной брадикардии на этапе низведения кишечника у детей II группы, где применяли сочетанную анестезию с продленной эпидуральной анальгезией, в то время как у пациентов, где проводили

каудальную анестезию с использованием наркотических препаратов после операции, она отсутствовала (табл. 10).

Показатели АД, ФВ и УО у детей всех групп были в пределах референсных значений на всех трёх этапах исследования, однако у детей I группы, где применяли комбинированную анестезию с использованием наркотических анальгетиков после операции, имела место тенденция к артериальной гипертензии, что явилось статистически значимым по сравнению с показателями II и III групп.

Установлено, что сразу после индукции анестезии концентрация кортизола была минимальной в III группе детей, которым выполняли каудальную анестезию с использованием наркотических препаратов в послеоперационном периоде, что явилось статистически значимым по сравнению с показателями детей двух других групп. Различий между группами, где применялись комбинированная и сочетанная анестезия, выявлено не было (табл. 11).

Таблица 11 – Концентрация маркеров стресса в периоперационном периоде в зависимости от методики анестезии

Этап исследования / вид анестезии	I группа	II группа	III группа
<i>Кортизол</i>			
Индукция анестезии	10,0(6,7 – 11,7)	10,1 (7,8 – 11,3)	7,8(6,0 – 9,0) ^б
Низведение кишечника	10,3(6,0 – 13,4)	8,0 (6,9 – 10,3) ^а p = 0,036	p = 0,036 ^{а,б} p = 0,036
Пробуждение	13,0(9,8 – 16,0)	7,45 (5,0 – 11,0) ^а p = 0,000	9,5(6,0 – 13,0) ^{а,б} p = 0,000
<i>Глюкоза</i>			
Индукция анестезии	4,8 (4,2 – 5,1)	4,7 (4,3 – 5,2)	5,0 (4,0 – 5,2)
Низведение кишечника	5,0 (4,8 – 5,8)	5,4 (4,3 – 5,8)	5,6 (4,0 – 5,8)
Пробуждение	5,2 (4,5 – 6,3)	5,3 (4,3 – 5,8)	4,8 (1,5 – 5,8)
<i>Лактат</i>			
Индукция анестезии	1,1 (1,0 – 1,2)	1,15 (1,0 – 1,2)	1,2 (1,0 – 1,5)
Низведение кишечника	1,2 (1,0 – 1,3)	1,0 (0,9 – 1,2) ^а p = 0,002	1,0 (0,9 – 1,2) ^а p = 0,006
Пробуждение	1,3 (0,9 – 2,3)	1,2 (0,9 – 1,4)	1,4 (1,2 – 1,4)

^а – различия статистически значимы по сравнению с показателями I группы; ^б – различия статистически значимы по сравнению с показателями II группы

На этапе низведения кишечника самый низкий уровень кортизола также отмечался у детей III группы, которым проводили каудальную анестезию с

использованием наркотических препаратов в послеоперационном периоде, максимальный был отмечен у пациентов, где использовали комбинированную анестезию с использованием наркотических анальгетиков после операции (10,3 нмоль/л). При пробуждении концентрация кортизола у детей I группы возросла и также оставалась самой высокой, что явилось значимым по сравнению с показателями других групп. Минимальный уровень был зарегистрирован у детей, которым применяли сочетанную анестезию с продленной эпидуральной анальгезией (7,45 нмоль/л).

С помощью корреляционного анализа выявлены разнонаправленные зависимости между показателями системы кровообращения и маркерами хирургического стресса, представленные в табл. 12.

Таблица 12 – Корреляционные зависимости между показателями гемодинамики и маркерами стресса

Показатели	R	p
I группа		
Концентрация глюкозы и ЧСС на II этапе	0,49	0,006
Концентрация глюкозы и систолическое АД на II этапе	0,47	0,008
Концентрация кортизола и ЧСС на II этапе	0,41	0,026
Концентрация кортизола и систолическое АД на II этапе	0,56	0,000
Концентрация глюкозы и систолическое АД на III этапе	– 0,48	0,007
II группа		
Концентрация кортизола и диастолическое АД на II этапе	0,57	0,000
Концентрация лактата и фракция выброса на III этапе	0,44	0,013
III группа		
Концентрация лактата и ударный объём на III этапе	– 0,54	0,002
Концентрация лактата и ЧСС на III этапе	0,51	0,004
Концентрация глюкозы и ударный объём на III этапе	0,54	0,002
Концентрация глюкозы и ЧСС на III этапе	– 0,39	0,032
Концентрация глюкозы и систолического АД на III этапе	0,56	0,001
Концентрация кортизола и фракции выброса на III этапе	0,53	0,003
Концентрация кортизола и ударного объёма на III этапе	– 0,61	0,000
Концентрация кортизола и ЧСС на III этапе	0,48	0,006

В группе пациентов, где использовалась комбинированная анестезия, с использованием наркотических анальгетиков после операции наиболее выраженные корреляционные зависимости выявлены между следующими показателями: концентрацией кортизола и уровнем на втором этапе исследования и уровнями глюкозы и АД на третьем этапе исследования, причём на втором

этапе выявлена прямая, а на третьем – обратная корреляционная зависимость. То есть, наличие артериальной гипертензии на этапе низведения кишечника является косвенным признаком увеличения кортизола в крови, что свидетельствует о наличии стресса. В тоже время наличие гипергликемии на этапе пробуждения может отражать перенесённый стресс и ассоциировано с ухудшением системной перфузии на фоне снижения артериального давления.

Во второй группе детей, которым проводили сочетанную анестезию с продленной эпидуральной анальгезией отмечена достаточно сильная корреляционная зависимость между концентрацией кортизола и величиной диастолического АД на этапе низведения кишечника, что также свидетельствует о существенном влиянии уровня стресса на показатели сердечно-сосудистой системы во время операции.

У детей, где применяли каудальную анестезию с использованием наркотических препаратов в послеоперационном периоде, обращают на себя внимание отрицательные корреляционные зависимости между концентрацией лактата и ударным объёмом ($R=-0,54$), а также концентрацией кортизола и ударного объёма на этапе пробуждения ($R = -0,61$). Иначе говоря, гиперлактатемия и увеличение концентрации кортизола в крови после окончания операции являются маркерами степени тяжести перенесённого интраоперационного стресса и сопряжены со снижением ударного объёма.

При оценке интенсивности боли по шкале FLACC в первый час после операции установлено, что её максимальная степень выраженности отмечалась в группе пациентов, которым выполняли комбинированную анестезию с использованием наркотических анальгетиков после операции (2 балла), минимальная – при каудальной анестезии каудальная анестезия с использованием наркотических препаратов в послеоперационном периоде (1 балл) и вообще отсутствовала при сочетанной анестезии с продлённой эпидуральной анальгезией (таблица 13). Выявленные различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,001$).

Таблица 13 – Интенсивность боли по шкале FLACC в зависимости от методики анестезии

Время оценки	I группа	II группа	III группа
Через 1 час после операции	2,0(1,0 – 2,0)	0	1,0 ^{a,б} (1,0 – 1,0) p < 0,001
Через сутки после операции (перед переводом из ОРИТ)	1,0(0 – 1,0)	0 ^в p = 0,001	1,0(0 – 1,0)

^a – различия статистически значимы по сравнению с показателями I группы; ^б – различия статистически значимы по сравнению с показателями II группы; ^в – различия статистически значимы по сравнению с показателями I и III группы

Перед переводом из ОАРИТ значимых различий по интенсивности боли между группами пациентов, которым выполняли комбинированную анестезию с использованием наркотических анальгетиков после операции и каудальную анестезию с использованием наркотических препаратов в послеоперационном периоде, выявлено не было ($p < 0,79$), однако в группе детей, которым в послеоперационном периоде использовали сочетанную анестезию с продленной эпидуральной анальгезией, боль отсутствовала вообще, что подтверждалось нулевыми оценками по шкале FLACC.

При оценке суточной потребности в наркотических анальгетиках в зависимости от используемой методики анестезии (табл. 14), установлено, что минимальная потребность в назначении промедола была у пациентов, которым применяли каудальную анестезию [6,0 (4,8 – 6,0) мг/кг]; в группе комбинированной анестезии она была значительно выше и составила 8,0 (6,4– 8,0) мг/кг (табл. 14) ($p < 0,05$).

Таблица 14 – Суточная потребность в наркотических анальгетиках в зависимости от используемой методики анестезии

Группа пациентов	Суточная доза промедола, мг/кг
Комбинированная анестезия	8,0 (6,4 – 8,0)
Каудальная анестезия с использованием наркотических препаратов в послеоперационном периоде	6,0 (4,8 – 6,0) ^a

^a – различия между группами статистически значимы ($p < 0,05$)

У детей, где использовали сочетанную анестезию с продленной эпидуральной анальгезией, системные наркотические анальгетики не вводили.

РЕЗЮМЕ:

1. Каудальная эпидуральная анестезия при коррекции аноректальных аномалий у детей обладает выраженным антистрессорным эффектом и обеспечивает высокоэффективную анальгезию во время хирургического вмешательства.

2. Продлённая эпидуральная анальгезия способствует полному устранению боли в раннем послеоперационном периоде после коррекции аноректальных аномалий у детей.

3. Артериальная гипертензия на этапе низведения кишечника при использовании комбинированной анестезии является косвенным признаком увеличения кортизола в крови, что подтверждается наличием корреляционной зависимости.

4. Гипергликемия и гиперлактатемия на этапе пробуждения, вероятнее всего, обусловлены усилением болевой импульсации и стрессорных эффектов, независимо от методики анестезии.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведённая сравнительная оценка эффективности и безопасности общей анестезии, сочетанной анестезии с продлённой эпидуральной анальгезией и каудальной анестезией на основе комплексного анализа состояния центральной гемодинамики, показала следующие результаты. При оценке ЧСС более выраженное снижение данного показателя было отмечено на этапе низведения кишечника в группе с использованием сочетанной и каудальной анестезии, что может быть обусловлено ее мощным симпатолитическим эффектом и уменьшением концентрации катехоламинов, циркулирующих в крови. Это подтверждается результатами Gawe Z.A. et al., (2022), в исследовании которого в начале операции ЧСС была одинаковой в обеих группах, а в середине и в конце операции частота сердечных сокращений была достоверно выше в группе детей, получавших комбинированную анестезию, по сравнению с группой оперированных под регионарной анестезией ($120,94 \pm 17,23$ против $114,63 \pm 19,90$ уд/мин соответственно) [217]. Менее выраженная реакция в виде увеличения ЧСС на наиболее травматичных этапах операции в области рефлексогенных зон при использовании регионарных методик анестезии, отмечается также другими авторами [21, 72].

При сравнении показателей систолического АД между группами статистически значимых различий выявлено не было, однако следует отметить, что во всех группах на этапе низведения кишечника систолическое АД было значительно ниже по сравнению с другими этапами. Диастолическое АД на этапе низведения кишечника также значительно снизилось у детей всех исследуемых групп, причём в большей степени это было характерно для группы детей, в которой применялась сочетанная анестезия. Более низкие показатели диастолического АД у детей второй группы, вероятнее всего, обусловлены значительным снижением общего периферического сопротивления сосудов на

фоне введения местного анестетика. Подобные гемодинамические изменения в виде вазодилатации на фоне эпидуральной анестезии были описаны ранее и объясняются симпатолитическими эффектами препаратов, используемых для регионарной анестезии [231].

Отсутствие выраженной артериальной гипотонии у детей, которая часто наблюдается у взрослых пациентов, вероятнее всего, обусловлено преобладанием тонуса симпатического отдела вегетативной нервной системы и меньшей венозной ёмкостью нижних конечностей в детском возрасте, что нашло отражение в монографии К.М. Лебединского [12].

Заслуживает внимания и то, что показатели ударного объёма у детей в группе комбинированной анестезии значительно снизились на этапе пробуждения. Можно предположить, что это обусловлено уменьшением концентрации циркулирующих эндогенных катехоламинов в крови после окончания операции и прекращения инфузии анестетиков. Более низкие показатели УО у детей этой группы также могут свидетельствовать о кумулятивном кардиодепрессивном эффекте лекарственных препаратов, которые использовались для общей анестезии, что описано в работах других авторов [21].

Нельзя не отметить и то, что индекс УО на этапе пробуждения был значительно выше у детей второй и третьей группы, что свидетельствует об отсутствии негативного влияния сочетанной анестезии на гемодинамический статус пациента. Максимальные показатели ФВ были характерны для детей группы 1 на этапе низведения кишечника, что, вероятнее всего, обусловлено механическим воздействием на рефлексогенную зону, выраженной ноцицептивной импульсацией и массивным выбросом эндогенных катехоламинов в системный кровоток.

Крайне интересным представляется исследование Triffterer L. et al., (2017), которые изучали динамику макро- и микрогемодинамических показателей у детей в возрасте от периода новорожденных до шести лет в течение 90-минут после эпидуральной катетеризации, при этом разрез кожи производился примерно через 30 минут. Авторы обнаружили значимое увеличение сердечного выброса ($p =$

0,009), ударного объёма ($p = 0,006$) и вариации ударного объёма ($p = 0,008$), а также снижение системного сосудистого сопротивления ($p = 0,007$) примерно через 30 минут после эпидуральной блокады. Значимых изменений частоты сердечных сокращений, артериального давления, церебральной и периренальной оксигенации в течение этих 90 мин не было. На основании полученных данных, авторы сделали вывод, что ауторегуляция мозга и почек у детей под эпидуральной анестезией сохраняется [37].

Боль является одним из ключевых звеньев патогенеза хирургического стресса, оказывающих негативное влияние на течение периоперационного периода и отдалённые исходы заболевания у пациентов, нуждающихся в оперативном лечении, независимо от возраста и основного заболевания [174].

Боль сопровождается значительным увеличением концентрации кортизола, который являясь маркером степени выраженности стрессорного воздействия, активирует нейрогуморальные изменения, приводящие к метаболическим сдвигам [144].

В частности, наличие боли у детей, в том числе и в периоде новорожденности, связано с изменённой траекторией развития экспрессии кортизола до 18 месяцев, при этом как слишком высокая, так и чрезмерно низкая концентрация кортизола может оказывать значительное влияние на функциональное состояние головного мозга [119].

Кроме этого, хирургический стресс запускает ряд патологических биохимических реакций, сопровождающихся увеличением секреции катаболических гормонов, которые стимулируют образование эндогенной глюкозы с одновременным развитием инсулинорезистентности, которые сохраняются в течение длительного времени, что приводит к реализации эффектов кортизола, способствующих катаболизму белка (рисунок 10).

Изменения в метаболизме глюкозы развиваются одновременно с увеличением скорости распада белка, обеспечивающего организм субстратами для глюконеогенеза в печени. Все это ведёт к развитию состояния, характеризующегося гипергликемией, инсулинорезистентностью и

гиперинсулинемией. Длительно сохраняющаяся гипергликемия приводит к активации протеолиза, уменьшению тощей массы тела, дисфункции органов и увеличению вероятности инфекционных осложнений [9].

Особо следует отметить, что реакция на хирургический стресс у детей отличается от такового у взрослых. У детей отмечается менее выраженное увеличение основного обмена в послеоперационном периоде, имеют место более высокие подъёмы кортизола и катехоламинов, но на более короткий период и прослеживаются менее выраженные системные провоспалительные цитокиновые реакции. Слабо выраженные провоспалительные цитокиновые реакции могут быть объяснены высокими значениями кортизола и катехоламинов [173].

Используемые в нашем исследовании варианты сочетанной анестезии позволили нивелировать экстремальные стрессовые реакции, что сопровождалось более низкими значениями кортизола и глюкозы.

Результаты, свидетельствующие о высокой эффективности продлённой эпидуральной анестезии, были получены в работах других авторов, в которых было продемонстрировано, что её использование обладает рядом преимуществ по сравнению с болюсным введением местных анестетиков и внутривенным введением системных наркотических анальгетиков [156, 170, 215, 222].

Аналогичные результаты, свидетельствующие о высокой эффективности продлённой эпидуральной анестезии, были получены в работе Divarci E., Ergun O. (2020), в которой было продемонстрировано, что её использование обладает рядом преимуществ по сравнению с болюсным введением местных анестетиков и внутривенным введением системных наркотических анальгетиков [86].

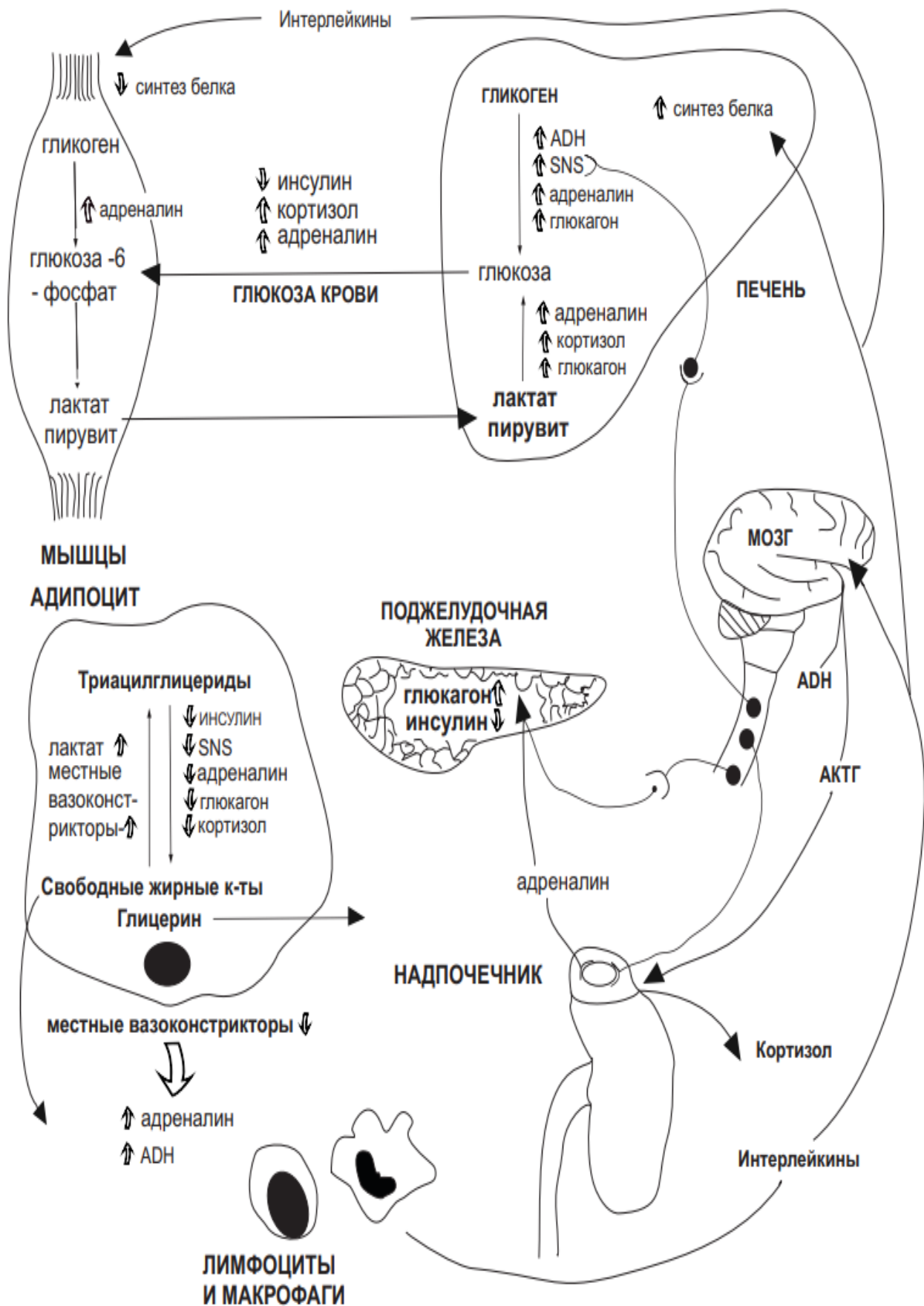


Рисунок 10 – Биохимические изменения как проявления стресс-ответа

Высокая эффективность продлённой эпидуральной анестезии позволяет значительно снизить суточную дозу или вообще отказаться от применения наркотических анальгетиков, что способствует уменьшению вероятности возникновения респираторных осложнений в периоперационном периоде, риск развития которых в педиатрической практике достаточно высок [177, 178, 203].

Каудальная анестезия является одним из старейших методов нейроаксиальной анестезии, которая до сих пор широко используется в педиатрической анестезиологии. В детской хирургии ее часто можно применять в сочетании с глубокой седацией, избегая рисков, связанных с общей анестезией. В целом, каудальные блокады имеют высокий уровень успеха, относительно безопасны и связаны с низким риском осложнений [217].

Применение каудальной анестезии также способствует уменьшению потребности в наркотических средствах у детей, подвергшихся коррекции аноректальных пороков развития, что было продемонстрировано в нашем исследовании и подтверждается работами других авторов [38].

Каудальная анестезия является широко используемой техникой обезболивания и считается методом выбора для послеоперационного обезболивания у детей, особенно в случаях, когда хирургические вмешательства были выполнены в гипогастрии. Она получила широкое распространение в качестве первой линии обезболивания по сравнению с другими вариантами анальгезии, включая блокаду периферических нервов, из-за простоты выполнения, высокой вероятности успеха (98 – 100%), безопасности и максимальной эффективности [135, 164, 233].

Наше исследование показало, что сочетанная анестезия в сочетании с продленной регионарной анальгезией более эффективна, по сравнению с комбинированной анестезией, в обеспечении послеоперационной анальгезии у пациентов, которым выполнялась хирургическая коррекция аноректальных мальформаций. Более того, так же как и исследовании Shamim F. et al., (2020), средний балл оценки интенсивности по шкале FLACC через 1 сутки после операции был значимо ниже в группе сочетанной анестезии [208].

Течение раннего послеоперационного периода говорит о преимуществе СА с продленной эпидуральной анальгезией, что выражается в быстрой активации ребенка, раннем начале энтерального кормления, длительной остаточной послеоперационной анальгезией и отказе от использования наркотических анальгетиков.

Таким образом, адекватная периоперационная анальгезия и устранение хирургического стресса – это не просто создание комфорта для пациента, но и активация процессов саногенеза с нормализацией всех видов обмена и функционального состояния головного мозга, что позволяет снизить риски развития различных осложнений и обеспечить максимально быстрое выздоровление пациента и его физиологическое развитие в отдалённые периоды жизни.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

За последние годы отмечается рост числа детей с врождёнными пороками развития аноректальной области. Учитывая необходимость выполнения ранней хирургической коррекции этого порока развития, возникает необходимость проведения анестезии, обеспечивающей адекватную защиту ребенка от операционной травмы и раннюю активацию его в послеоперационном периоде.

Наиболее перспективным методом интраоперационного обезболивания является сочетанная анестезия с продленной эпидуральной анальгезией, обеспечивающая эффективную ноцицептивную блокаду и лишенная таких недостатков как постнаркозная депрессия ЦНС и дыхания, присущих общей анестезии.

Для проведения всестороннего исследования эффективности анестезиологической защиты при СА необходимо проведение комплексного анализа состояния центральной гемодинамики, уровня глюкозы, лактата и кортизола у детей раннего возраста во время хирургической коррекции. В доступной отечественной и иностранной медицинской литературе имеются единичные работы, посвященные оценке эффективности регионарной анестезии у детей, однако не приводятся результатов углубленного изучения вопроса у детей раннего возраста. Исходя из этого, весьма актуальным является проведение сравнительной оценки адекватности блокады ноцицептивной импульсации при сочетанной и каудальной анестезии во время хирургической коррекции врожденных пороков развития аноректальной области. С учетом вышеизложенного, была сформулирована цель данной работы - повысить эффективность и безопасность анестезиологического обеспечения при хирургических вмешательствах у детей с врожденными пороками развития аноректальной зоны, путем изучения гемодинамических параметров, динамики лабораторных показателей и интенсивности болевого синдрома при различных видах анестезии и выборе оптимального метода обезболивания.

В исследование включено 90 детей, которые в зависимости от метода анестезии были разделены на три группы. Всем выполнена заднесагитальная аноректопластика по Пенья. Средний возраст пациентов в первой группе составил 16 (11-14) мес., во второй – 12 (10-14) мес. и в третьей – 12 (10-14) мес. Среди детей было 55 (61%) мальчиков и 35 (39%) девочек. Дети до одного года составили 64%, 1-3 лет – 32,7% и 3-7 лет – 3,3% пациентов. Достоверных различий между группами по возрасту и массе тела не выявлено.

В I группе пациентов, где применялась общая анестезия, в качестве базового анестетика использовали севофлуран (0,8-1,2 МАК), который подавался с использованием методики низкого потока. Для достижения миоплегии во время интубации трахеи использовали 1% раствор рокурония бромид в дозе 0,5-0,6 мг/кг. Проводили протективную искусственную вентиляцию легких с управлением вдохом по давлению. Фракционное внутривенное введение фентанила в суммарной дозе 8 мкг/кг использовали для поддержания анальгезии.

В послеоперационном периоде с целью анальгезии применяли 2% раствор промедола в дозе 0,2 мг/кг каждые 6 часов.

Во второй группе, где применяли эпидуральную анестезию, после ингаляционной индукции севофлураном проводили пункцию и катетеризацию эпидурального пространства на уровне L₃-L₄-Th₁₂. Поддержание анестезии осуществляли болюсным введением 0,2% раствора ропивакаина из расчета 2 мг/кг. В послеоперационном периоде применяли продленное эпидуральное обезболивание методом титрования 0,2% раствора ропивакаина в дозе 0,3 мг/кг/час.

В третьей группе детей, которым выполняли каудальную анестезию, после ингаляционной индукции севофлураном проводили пункцию и введение ропивакаина на уровне S₅. Поддержание анестезии осуществляли болюсным введением 0,2% раствора ропивакаина из расчета 2 мг/кг. В послеоперационном периоде применяли 2% раствор промедола в дозе 0,2 мг/кг каждые 8 часов.

Интараперационную инфузионную терапию проводили сбалансированными кристаллоидными растворами в соответствии с имеющимися рекомендациями

[12, 17].

Выявлено, что на этапе низведения кишечника у детей на фоне сочетанной анестезии отмечено более выраженное уменьшение частоты сердечных сокращений (120 vs 106; $p < 0,001$). Аналогичные изменения были характерны и для диастолического артериального давления (48 и 42; $p < 0,001$). Показатели среднего артериального давления также были значительно ниже в группе, где применялась сочетанная анестезия, причем это было статистически значимо как на III, так и на IV этапе (59,3 vs 54,7, $p < 0,001$; 61,5 vs 57,0, $p < 0,001$). В группе, где применялась комбинированная анестезия, на этапе пробуждения было отмечено снижение ударного объема, что явилось статистически значимым по сравнению с I–III этапами исследования ($p < 0,005$). Максимальные показатели фракции выброса отмечены на этапе низведения кишечника на фоне комбинированной анестезии, что явилось статистически значимым по сравнению с другими этапами исследования.

Межгрупповые различия в уровне гликемии на всех этапах исследования отсутствовали. На III этапе концентрация кортизола в плазме крови существенно снизилась во II группе (8,0 vs 10,3; $p = 0,035$). Концентрация лактата на III этапе исследования также была ниже у пациентов II группы (1,0 vs 1,2; $p = 0,02$). Выявлены отрицательные корреляционные зависимости средней силы между концентраций кортизола и показателями гемодинамики на III и IV этапах исследования во II группе. На V этапе исследования отмечена положительная корреляция средней силы между уровнем кортизола в крови и показателями диастолического давления ($R = 0,48$; $p = 0,00$).

Минимальная концентрация кортизола сразу после индукции анестезии была в III группе [7,8 (6,0 – 9,0) нмоль/л] что явилось значимым по сравнению с I [10,0 нмоль/л; $p = 0,000$] и II группами [10,1 нмоль/л; $p = 0,00$]. На этапе низведения кишечника самый низкий уровень кортизола отмечался у детей III группы (8,0 нмоль/л), максимальный – у пациентов, где использовали комбинированную анестезию (10,3 нмоль/л). Максимальная интенсивность боли в первый час после операции была в I группе (2 балла), минимальная – при

каудальной анестезии (1 балл) и отсутствовала при продлённой эпидуральной анестезии, различия между группами были статистически значимыми ($p < 0,05$). Перед переводом из ОРИТ значимых различий в интенсивности боли между I и III группами не было, у пациентов II группы боль отсутствовала. Максимальная потребность в наркотических анальгетиках была у детей I группы.

Таким образом, адекватная периоперационная анальгезия и устранение хирургического стресса – это не просто создание комфорта для пациента, но и активация процессов саногенеза с нормализацией всех видов обмена веществ и функционального состояния головного мозга, что позволяет снизить риски развития различных осложнений и обеспечить максимально быстрое выздоровление пациента и его физиологическое развитие в отдалённые периоды жизни.

ВЫВОДЫ

1. Сочетанная анестезия, в отличие от комбинированной анестезии, не оказывает существенного влияния на показатели ударного объема и фракции выброса у детей раннего возраста, нуждающихся в коррекции аноректальных аномалий.
2. Сочетанная анестезия у детей с аноректальными мальформациями обеспечивает адекватный уровень защиты от хирургического стресса на протяжении всего периоперационного периода.
3. Каудальная эпидуральная анестезия при коррекции аноректальных аномалий у детей обеспечивает высокоэффективную анальгезию во время хирургического вмешательства. Продлённая эпидуральная анальгезия способствует полному устранению боли в раннем послеоперационном периоде после коррекции аноректальных аномалий у детей (оценка по шкале FLACC 0 баллов).
4. Сочетанная анестезия и эпидуральная анальгезия являются оптимальными способами анестезиологического обеспечения при оперативном лечении аноректальных аномалий у детей за счёт выраженного антистрессорного эффекта и эффективной анальгезии в раннем послеоперационном периоде.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При хирургической коррекции врожденных пороков аноректальной области рекомендуется использовать сочетанную анестезию (севофлуран + 0,2% раствор ропивакаина в дозе 2 мг/кг) с продленным эпидуральным обезболиванием 0,2% раствором ропивакаина в дозе 0,3 мг/кг/час.
2. С целью оценки эффективности системной перфузии и профилактики её нарушений в периоперационном периоде целесообразно исследование концентрации лактата.
3. Для оценки эффективности анестезии и аналгезии в раннем послеоперационном периоде при оперативных вмешательствах у детей с аноректальными мальформациями необходимо оценивать уровень кортизола в крови.
4. С целью определения степени выраженности боли в послеоперационном периоде у детей, подвергшихся оперативной коррекции аноректальных пороков развития, рекомендовано использовать шкалу FLACC.
5. При наличии противопоказаний к сочетанной анестезии рекомендовано проведение комбинированной анестезии (севофлуран + фракционное введение фентанила).

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Перспективным представляется дальнейшее изучение и совершенствование различных методик анестезиологического обеспечения, включая разнообразные варианты сочетанной анестезии, при хирургической коррекции аноректальных мальформаций у детей, направленных на снижение периоперационного стресса и уменьшение количества осложнений. Особый интерес представляют исследования, направленные на изучение механизмов, лежащих в основе того, как адекватная анестезия, определяемая как ослабление нейрогормональных реакций, улучшает результаты лечения у детей, что позволит персонифицировать ведение периоперационного периода у этой популяции пациентов.

Также важны исследования, позволяющие понять, как оптимизировать модуляцию реакции на хирургический стресс у детей, и найти точные маркеры для оптимальной модуляции.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АД – артериальное давление

АлТ – аланинаминотрансфераза

АРМ – аноректальная мальформация

АсТ – аланинтрансаминаза

АЧТВ – активированное частичное тромбиновое время

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

МАК – минимальная альвеолярная концентрация

МНО – международное нормализованное отношение

НПВС – нестероидные противовоспалительные препараты или средства

ОРИТ – отделение анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии

ПОРТ – профилактика послеоперационной рвоты и тошноты

ПТИ – протромбиновый индекс

СИ – сердечный индекс

СРБ – С-реактивный белок

УО – ударный объём

ФВ – фракция выброса

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

ASA – Американское общество анестезиологов (American Society of Anesthesiologists)

ERAS – enhanced recovery after surgery

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Александрович, Ю.С. Предоперационная подготовка к анестезии у детей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснгов // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2020. – Т. 17, № 3. – С. 79-94.
2. Алиев, М.М. Модифицированный способ промежностной проктопластики при аноректальной мальформации у детей / М.М. Алиев, А.Ю. Разумовский, Т.Г. Нарбаев // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – Т. 9, №3. – С. 33-42.
3. Аноректальные мальформации у детей (федеральные клинические рекомендации) / В.И. Аверин, А.Л. Ионов, С.А. Караваева [и др.] // Детская хирургия. – 2015. – №4. – С. 29-35.
4. Безопиоидная мультимодальная анестезия в хирургическом лечении колоректального рака / В.А. Алиев, Б.Н. Башанкаев, И.Ж. Лория [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – № 8, вып. 2. – С. 54-59.
5. Гемодинамика при общей анестезии с эпидуральной и без эпидуральной блокады во время трансплантации почки у детей / В.В. Лазарев, Салмаси К.Ж., Л.Е. Цыпин [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – № 1. – С. 42-45
6. Детская хирургия: национальное руководство / под ред. А.Ю. Разумовского. - 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. – 1280 с.
7. Дмитриев, Д.В. Использование пропофола у детей, или немного новой информации об известном препарате / Д.В. Дмитриев // Медицина неотложных состояний. – 2014. – Т. 61, № 6. – С. 67-70.
8. Использование севофлурана как кардиопротектора у детей при операциях с искусственным кровообращением / О.А. Степаничева, М.М. Рыбка, Д.Я. Хинчагов [и др.] // Детские болезни сердца и сосудов. – 2019. – Т. 16, № 2. – С. 118-123.
9. Карелов, А.Е. Оценка периоперационных нарушений углеводного обмена: можно ли сделать это более точно? / А.Е. Карелов // Анестезиология и реаниматология. – 2017. – Vol. 62, N 2. – P. 109-112.

10. Корячкин, В.А. Спинномозговая и эпидуральная анестезия / В.А. Корячкин, В.И. Страшнов – СПб.: Санкт-Петербургское медицинское издательство, 2000. – 95 с.
11. Лазарев, В.В. Анестезия галотаном у детей: все ещё актуально? / В.В. Лазарев // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2019. – № 3. – С. 58-64.
12. Лебединский, К.М. Кровообращение и анестезия. Оценка и коррекция системной гемодинамики во время операции и анестезии / под ред. К.М. Лебединского. – СПб.: Человек, 2012. – 1076 с.
13. Любошевский, П.А. Хирургический стресс-ответ при абдоминальных операциях высокой травматичности и возможности его анестезиологической коррекции / автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.01.20 // Павел Александрович Любошевский – М., 2012 – 203 с.
14. Матинян, Н.В. Адекватность и безопасность современных методов общей анестезии на основе центральных блокад в детской онкологии / автореф. дис. ... док. мед. наук: 14.00.14; 14.00.37 // Нуне Вануниевна Матинян – М., 2006. – 238 с.
15. Непроходимость желудочно-кишечного тракта у детей: национальное руководство / под ред. Ю. А. Козлова, В. В. Подкаменева, В. А. Новожилова. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. — 752 с.
16. Проект клинических рекомендаций по применению нейроаксиальной анестезии у детей для периоперационной аналгезии / Д.В. Заболотский, В.А. Корячкин, Г.Э. Ульрих [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2017. – №4. – С. 279–290
17. Регионарная анестезия в педиатрии / В.Л. Айзенберг, ГЭ. Ульрих, Л.Е. Цыпин [и др.]. – М.-СПб.: Синтез-Бук, 2011. – 303 с.
18. Результаты лечения пятидесяти детей с персистирующей клоакой в условиях одного центра / О.Г. Мокрушина, В.С. Шумихин, М.В. Левитская [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2021. – Т. 11, № 3. – С. 315–323.

19. Рекомендации по проведению инфузионно-трансфузионной терапии у детей во время хирургических операций // Ю.С. Александрович, Н.Ю. Воронцова, В.А. Гребенников [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – № 2. – С. 68–84.
20. Ситкин, С.И. Новые подходы к индукции анестезии севофлураном у детей / С.И. Ситкин, О.Б. Поздняков // Анестезиология и реаниматология. – 2018. – № 6. – С. 31-35.
21. Сичкарь, С.Ю. Эпидуральная анестезия у новорожденных и грудных детей с хирургическими заболеваниями / С.Ю. Сичкарь, И.И. Афуков // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2015. – № 2. – С. 47-53.
22. Стресс-реакции при различных методах анестезии во время офтальмохирургических вмешательств у детей / Л.С. Коробова, В.В. Лазарев, Л.М. Балашова [и др.] // Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – №3. – С. 67-75.
23. Эпидемиологические и клинико-генетические характеристики пороков развития аноректального отдела / Ю.В. Выдрыч, Н.С. Демикова, Ю.Н. Филюшкин [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2016. – № 5. – С. 58-64.
24. 23-hour-stay laparoscopic colectomy / B.F. Levy, M.J. Scott, W.J. Fawcett [et al.] // Dis Colon Rectum. – 2009. – N 52. – P. 1239–1243.
25. A comparative study of caudal epidural anaesthesia versus general anaesthesia for lower abdominal and lower limb surgery in paediatric patients / H. Shah, S.B. Jaishree, M. Bhavsar [et al.] // Int J Biomed Res. – 2013. – N 4. – P. 589-95.
26. A genealogical assessment of familial clustering of anorectal malformations / C.C. Teerlink, R. Bernhisel, L/A. Cannon-Albright [et al.] // J Hum Genet. – 2018. – Vol. 63, N 10. – P. 1029-1034.
27. A practical guide to acute pain management in children / N. Gai, B. Naser, J. Hanley [et al.] // J Anesth. – 2020. – Vol. 34, N 3. – P. 421-433.
28. A prospective randomized controlled trial of multimodal perioperative

management protocol in patients undergoing elective colorectal resection for cancer / C.K. Khoo, C.J. Vickery, N. Forsyth [et al.] // *Ann Surg.* – 2007. – Vol. 245. – P. 867–872.

29. A randomized comparison between conventional and waveform-confirmed loss of resistance for thoracic epidural blocks / V. Arnuntasupakul, T.C. Van Zundert, A. Vijitpavan [et al.] // *Reg Anesth Pain Med.* – 2016. – N. 41. – P. 368–373

30. A randomized double-blind clinical trial of a continuous 96-hour levobupivacaine infiltration after open or laparoscopic colorectal surgery for postoperative pain management – including clinically important changes in protein binding / S. Krishnan, R.G. Morris, P.J. Hewett [et al.] // *Ther Drug Monit.* – 2014. – N 36. – P. 202–210

31. A survey of pediatric caudal extradural anesthesia practice / R. Menzies, K. Congreve, V. Herodes [et al.] // *Paediatr Anaesth.* – 2009. – N 19. – P. 829–36.

32. Adjuvants to local anesthetics: current understanding and future trends / A. Swain, D.S. Nag, S. Sahu [et al.] // *World J Clin Cases.* – 2017. – Vol. 5, N 8. – P. 307–323.

33. Afsharimani, B. Morphine and tumor growth and metastasis / B. Afsharimani, P. Cabot, M.O. Parat // *Cancer Metastasis Rev.* – 2011. – N 30. – P. 225–38.

34. Alizadeh, F. Effectiveness of caudal epidural block on intraoperative blood loss during hypospadias repair: a randomized clinical trial / F. Alizadeh, S.M. Heydari, R. Nejadgashti // *J Pediatr Urol.* – 2018. – Vol. 14, N 420. – P. e1–420.e5.

35. Allegaert, K. Perinatal and neonatal use of paracetamol for pain relief / K. Allegaert, J.N. van den Anker // *Semin Fetal Neonatal Med.* – 2017. – Vol. 22, N 5. – P. 308–313.

36. Ameh, E.A. Neonatal surgical care: a review of the burden, progress and challenges in sub-Saharan Africa / E.A. Ameh, J.O. Seyi-Olajide, T.T. Sholadoye // *Paediatr Int Child Health.* – 2015. – N 35. – P. 243–251.

37. An observational study of the macro- and micro-haemodynamic implications of epidural anaesthesia in children / L. Triffterer, P. Marhofer, G. Lechner [et al.] // *Anaesthesia.* – 2017. – Vol. 72, N 4. – P. 488–495.

38. An overview of opioid usage and regional anesthesia for patients undergoing repair of anorectal malformation / J. Schletker, J. Wiersch, J. Ketzer [et al.] // *Pediatr Surg Int.* – 2021. – Vol. 37, N 4. – P. 457-460.
39. Analgesia after open abdominal surgery in the setting of enhanced recovery surgery: a systematic review and meta-analysis. / M.J. Hughes, N.T. Ventham, S. McNally [et al.] // *JAMA Surg.* – 2014. – Vol. 149, N 12. – P. 1224–1230.
40. Analgesic efficacy of intravenous versus rectal acetaminophen after adenotonsillectomy in children / G. Bhandari, S. Mitra, K. S. Shahi [et al.] // *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences.* – 2015. – Vol. 4, Issue 23. – P. 3933-3939,
41. Anand, K.J. Halothane-morphine compared with high-dose sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery / K.J. Anand, P.R. Hickey // *N Engl J Med.* – 1992. – Vol. 326, N 1. – P. 1-9.
42. Anand, K.J. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response / K.J. Anand, W.G. Sippell, A. Aynsley-Green // *Lancet.* – 1987. – Vol. 8527, N 1. – P. 243-248.
43. Anesthesia and perioperative management of colorectal surgical patients – a clinical review (Part 1) / S. Patel, P.M. Lutz, U. Panchagnula [et al.] // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* – 2012. – Vol. 28, N 2. – P. 162-171.
44. Anesthesia-related critical incidents in the perioperative period in children; a proposal for an anesthesia-related reporting system for critical incidents in children / J.C. de Graaf, M.C. Sarfo, L. van Wolfswinkel [et al.] // *Paediatr Anaesth.* – 2015. – N 25. – P. 621–629.
45. Anorectal malformations: ideal surgery timing to reduce incontinence and optimize / G. Pelizzo, C.P.M. Canonica, F. Destro [et al.] // *QoL. Children,* – 2023. – Vol. 10, N 2. – P. 404.
46. Are caudal blocks for pain control safe in children? an analysis of 18,650 caudal blocks from the Pediatric Regional Anesthesia Network (PRAN) database / S. Suresh, J. Long, P.K. Birmingham [et al.] // *Anesth Analg.* – 2015. – Vol. 120, N 1. – P. 151-156.
47. Assessment of pain in the newborn: an update / L.G. Maxwell, M.V. Fraga, C.P. Malavolta // *Clin. Perinatol.* – 2019. – Vol. 46, N 4 – P. 693–707.

48. Association between sedation-analgesia and neurodevelopment outcomes in neonatal hypoxic-ischemic encephalopathy / G. Natarajan, S. Shankaran, A.R. Laptook [et al.] // *J Perinatol.* – 2018. – N. 38. – P. 1060–7.
49. Association between use of enhanced recovery after surgery protocol and postoperative complications in colorectal surgery: the Postoperative Outcomes within Enhanced Recovery after Surgery Protocol (POWER) study / J. Ripolles-Melchor, J.M. Ramí'ez-Rodríguez, R. Casans Frances [et al.] // *JAMA Surg.* – 2019. – Vol. 154, N 8. – P. 725-736.
50. Ball, J.W. Pain assessment and management. Principles of pediatric nursing: caring for children / J.W. Ball, R. Bindler, J.W. Ball. – 5th ed. – Boston Pearson, 2012. – 128 P.
51. Barois, J. Ketamine and atropine decrease pain for preterm newborn tracheal intubation in the delivery room: an observational pilot study / J. Barois, P. Tourneux // *Acta Paediatrica.* – 2013. – N 102. – P. 534–538.
52. Benefits of epidural analgesia in major neonatal surgery / J. Gómez-Chacón, J. Encarnación, M. Couselo [et al.] // *Cir Pediatr.* – 2012. – Vol. 25. N 3. – P. 149-154.
53. Birth prevalence of anorectal malformations in England and 5-year survival: a national birth cohort study / K. Ford, M. Peppia, A. Zylbersztejn [et al.] // *Arch Dis Child.* – 2022. – Vol. 107, N 8. – P. 758-766.
54. Blount, R.L. Behavioural assessment of pediatric pain / R.L. Blount, K.A. Loiselle // *Pain Res Manag.* – 2009. – Vol. 14, N 1. – P. 47-52.
55. Bromage, P.R. Influence of prolonged epidural blockade on blood sugar and cortisol responses to operations upon the upper part of the abdomen and the thorax / P.R. Bromage, H.R. Shibata, H.W. Willoughby // *Surg Gynecol Obstet.* – 1971. – N 132. – P. 1051-1056.
56. Caldwell, C.D. Effect of premedication regimen on infant pain and stress response to endotracheal intubation / C.D. Caldwell, K.L. Watterberg // *J Perinatol.* – 2015. – N 35. – P. 415–418.
57. Campbell, M.F. Caudal anesthesia in children / M.F. Campbell // *J Urol.* – 1933. – N 30. – P. 245–250.

58. Cardiac arrest following ketamine administration for rapid sequence intubation / E. Dewhurst, W.J. Frazier, M. Leder [et al.] // *J Intensive Care Med.* – 2013. – N 28. – P. 375–379.
59. Cardiovascular criteria for epidural test dosing in sevoflurane- and halothane-anesthetized children / S.A. Kozek-Langenecker, P. Marhofer, K. Jonas // *AnesthAnalg.* – 2000. – N 90. – P. 579-83.
60. Carli F. Continuous epidural blockade arrests the postoperative decrease in muscle protein fractional synthetic rate in surgical patients / F. Carli, D. Halliday // *Anesthesiology.* – 1987. – N 86. – P. 1033–1040.
61. Carli, F. The effect of intraoperative thoracic epidural anesthesia and postoperative analgesia on bowel function after colorectal surgery: a prospective, randomized trial / F. Carli, J.L. Trudel, P. Belliveau // *Diseases of the colon and rectum.* – 2001. – Vol. 44, N 8. – P. 1083-1089.
62. Caudal analgesia reduces the sevofurane requirement for LMA removal in anesthetized children / J.S. Kim, W.K. Park, M.H. Lee [et al.] // *Korean J Anesthesiol.* – 2010. – N 58. – P. 527–31.
63. Caudal anesthesia for neonatal anoperineal and rectal operations / R.J. Touloukian, M. Wugmeister, L.K. Pickett [et al.] // *Anesthesia and Analgesia ... Current Researches.* – 1971. – Vol. 50, N 4. – P. 565-568.
64. Caudal anesthesia for pediatric subumbilical surgery / R. Abdullayev, U. Sabuncu, Ö. Uludağ [et al.] // *Cureus.* – 2019. – Vol. 11, N 3. – P. 43-48.
65. Caudal block with analgosedation – a superior anaesthesia technique for lower abdominal surgery in paediatric population / A. Šabanović Adilović, N. Rizvanović, H. Adilović [et al.] // *Med Glas (Zenica).* – 2019. – Vol. 16, N 2. – P. 1017–1019.
66. Characteristics of anorectal malformations in children at the united states-Mexico border: a 3-year study / E.D. Rosas-Blum, A. Reddy, M.A. Shaban [et al.] // *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* – 2020. – Vol. 71, N 1. – P. 12-15.
67. Clinical evaluation of propofol as sedative for endotracheal intubation in neonates / S.H. Simons, R. van der Lee, I.K. Reiss [et al.] // *ActaPaediatrica.* – 2013. – Vol. 102, N 11. – P. 487–492.

68. Clinical practice guidelines for enhanced recovery after colon and rectal surgery from the American society of colon and rectal surgeons and society of american gastrointestinal and endoscopic surgeons / J.C. Carmichael, D.S. Keller, G. Baldini [et al.] // *Dis Colon Rectum*. – 2017. – Vol. 60, N 8. – P. 761-784.
69. Comparison between epidural and intravenous analgesia effects on disease-free survival after colorectal cancer surgery: a randomized multicentre controlled trial / W. Falk, A. Magnuson, C. Eintrei [et al.] // *Br J Anaesth*. – 2021. – Vol. 127, N 1. – P. 65-74.
70. Comparison in the incidence of anorectal malformation between the first and third world referral center / A.P. Thereon, G. Brisighelli, A.E. Theron [et al.] // *Pediatr Surg Int*. – 2015. – Vol. 31, N 8. – P. 759-764.
71. Comparison of caudal ropivacaine-morphine and paravertebral catheter for major upper abdominal surgery in infants / M. Sato, T. Iida, C. Kikuchi [et al.] // *Paediatr Anaesth*. – 2017. – Vol. 27, N 5. – P. 524-530.
72. Comparison of hemodynamic response and postoperative pain score between general anaesthesia with intravenous analgesia versus general anesthesia with caudal analgesia in pediatric patients undergoing open-heart surgery / D.J. Samantaray, M. Trehan M., V. Chowdhry [et al.] // *Ann Card Anaesth*. – 2019. – Vol. 22, N 1. – P. 35-40.
73. Comparison of saddle, lumbar epidural and caudal blocks on anal sphincter tone: A prospective, randomized study / Y.J. Shon, J. Huh, S.S. Kang [et al.] // *J Int Med Res*. – 2016. – Vol. 44, N 5. – P. 1061-1071.
74. Comparison of the effect of sevoflurane and halothane anesthesia on the fall in heart rate as a predictor of successful single shot caudal epidural in children / A. Mercan, H. Ture, M.M. Sayin [et al.] // *Saudi Med J*. – 2009. – Vol. 30, N 1. – P. 72-76.
75. Comparison of thoracic epidural and intravenous analgesia from the perspective of recovery of respiratory function in the early post-thoracotomy period in lung cancer surgery / D. Özden Omaygenç, N. Çıtak, Ö. İşgörücü [et al.] // *TurkThorac J*. – 2021. – Vol. 22, N 1. – P. 31-36.
76. Complications in pediatric regional anesthesia: An analysis of more than 100,000

- blocks from the Pediatric Regional Anesthesia Network / B.J. Walker, J.B. Long, M. Sathyamoorthy [et al.] // *Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 129, N 4. – P. 721-732.
77. Consensus guidelines for perioperative care in neonatal intestinal surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS[®]) Society Recommendations / M.E. Brindle, C. McDiarmid, K. Short [et al.] // *World J Surg*. – 2020. – Vol. 44, N 8. – P. 2482-2492.
78. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations / K. Lassen, M. Soop, J. Nygren [et al.] // *Arch Surg*. – 2009. – Vol. 144, N 10. – P. 961-9.
79. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery / P. Kranke, J. Jokinen, N.L. Pace [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2015. – Vol. 16, N 7. – CD009642.
80. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults / S. Weibel, Y. Jelting, N.L. Pace [et al.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – Vol. 6, N 6. – CD009642.
81. Correlation of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality after colectomy in medicare patients / C.L. Wu, A.J. Rowlingson, R. Herbert // *Journal of clinical anesthesia*. – 2006. – Vol. 18, N 8. – P. 594-599.
82. Cortisol reactivity in young infants / J. Jansen, R. Beijers, M. Riksen-Walraven [et al.] // *Psychoneuroendocrinology*. – 2010. – N 35. – P. 329–338.
83. Cuzzolin, L. Paracetamol (acetaminophen) efficacy and safety in the newborn / L. Cuzzolin, R. Antonucci, V. Fanos // *Curr Drug Metab*. – 2013. – Vol. 14, N 2. – P. 178-85.
84. Dalens, B. Caudal anesthesia in pediatric surgery: success rate and adverse effects in 750 consecutive patients / B. Dalens, A. Hasnaoui // *Anesth Analg*. – 1989. – Vol. 68, N 2. – P. 83-9.
85. Desborough, J.P. The stress response to trauma and surgery / J.P. Desborough // *Br J Anaesth*. – 2000. – N 85. – P. 109-117.
86. Divarci, E. General complications after surgery for anorectal malformations / E. Divarci, O. Ergun // *Pediatr Surg Int*. – 2020. – Vol. 36, N 4. – P. 431-445.
87. Does epidural analgesia really enhance recovery in pediatric surgery patients? /

- S.A. Mansfield, J. Woodroof, A.J. Murphy [et al.] // *Pediatr Surg Int.* – 2021. – Vol. 37, N 9. – P. 1201-1206.
88. Effect of environment on the long-term consequences of chronic pain / M.C. Bushnell, L.K. Case, M. Ceko [et al.] // *Pain.* – 2015. – Vol. 156, Suppl 1. – P. 42-49.
89. Effects of caudal block in pediatric surgical patients: a randomized clinical trial / A.U. Benka, M. Pandurov, Galambos I.F. [et al.] // *Braz J Anesthesiol.* – 2020. – Vol. 70, N 2. – P. 97-103.
90. Effects of clonidine preemptive analgesia on acute postoperative pain in abdominal surgery / J. Persec, Z. Persec, D. Bukovic [et al.] // *Coll Antropol.* – 2007. – N 31. – P. 1071–1075.
91. Effects of epidural analgesia on recovery after open colorectal surgery / A. Elsharydah, L.W. Zuo, A. Minhajuddin [et al.] // *Proc. Bayl Univ Med Cent.* – 2017. – Vol. 30, N 3. – P. 255–258.
92. Effects of mild perioperative hypothermia on cellular immune responses / B. Beilin, Y. Shavit, J. Razumovsky [et al.] // *Anesthesiology.* – 1998. – N 89. – P. 1133-1140.
93. Efficacy of epidural analgesia after laparotomy in children / K. Bravenboer-Monster, C. Keyzer-Dekker, M. van Dijk [et al.] // *Eur J Pediatr Surg.* – 2019. – Vol. 29, N 2. – P. 209-214.
94. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis / B.M. Block, S.S. Liu, A.J. Rowlingson [et al.] // *JAMA.* – 2003. – Vol. 290, N 18. – P. 2455-2463.
95. Efficacy of postoperative epidural analgesia: a meta-analysis / B.M. Block, S.S. Liu, A.J. Rowlingson [et al.] // *JAMA.* – 2003. – N 290. – P. 2455–2463
96. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) for gastrointestinal surgery, part 2: consensus statement for anaesthesia practice / A. Feldheiser, O. Aziz, G. Baldini [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2016. – Vol. 60, N 3. – P. 289–334.
97. Enhanced recovery after surgery programs versus traditional care for colorectal surgery: a meta-analysis of randomized controlled trials // C.L. Zhuang, X.Z. Ye, X.D. Zhang [et al.] // *Dis Colon Rectum* – 2013. – Vol. 56, N 5. – P. 667-678
98. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients

undergoing colonic resection / K.C. Fearon, O. Ljungqvist, M. Von Meyenfeldt [et al.] // Clin Nutr. – 2005. – N 24. – P. 466–477

99. Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF) / C. Ecoffey, F. Lacroix, E. Giaufre [et al.] // Paediatr Anaesth. – 2010. – Vol. 20, N 12. – P. 1061-1069.

100. Epidural against systemic analgesia: an international registry analysis on postoperative pain and related perceptions after abdominal surgery / M.M. Roeb, A. Wolf, S.S. Graber [et al.] // Clin J Pain. – 2017. – Vol. 33, N 3. – P. 189-197.

101. Epidural analgesia diminished pain but did not otherwise improve enhanced recovery after laparoscopic sigmoidectomy: a prospective randomized study / P. Turunen, M. Carpelan-Holmström, P. Kairaluoma [et al.] // Surg Endosc. – 2009. – Vol. 23, N 1. – P. 31-37.

102. Epidural analgesia enhances functional exercise capacity and health-related quality of life after colonic surgery: results of a randomized trial / F. Carli, N. Mayo, K. Klubien [et al.] // Anesthesiology. – 2002. – Vol. 97, N 3. – P. 540-549.

103. Epidural analgesia in colonic surgery: results of a randomized prospective study / R.D. Bredtmann, H.N. Herden, W. Teichmann // The British journal of surgery. – 1990. – Vol. 77, N 6. – P. 638-642.

104. Epidural analgesia in laparoscopic colorectal surgery: a nationwide analysis of use and outcomes / W.J. Halabi, C.Y. Kang, V.Q. Nguyen [et al.] // JAMA Surg. – 2014. – Vol. 149, N 2. – P. 130-136.

105. Epidural analgesia in open resection of colorectal cancer: is there a clinical benefit? a retrospective study on 1,470 patients / R. Warschkow, T. Steffen, A. Lüthi [et al.] // J Gastrointest Surg. – 2011. – Vol. 15, N 8. – P. 1386-1393.

106. Epidural fentanyl, adrenaline and clonidine as adjuvants to local anaesthetics for surgical analgesia: meta-analyses of analgesia and side-effects // M. Curatolo, S. Petersen-Felix, P. Scaramozzino [et al.] // Acta Anaesthesiol Scand. – 1998. – N 42. – P. 910–920.

107. Evaluation and treatment of pain in fetuses, neonates and children / S. Mencía, C.

- Alonso, C. Pallás-Alonso [et al.] // *Children (Basel)*. – 2022. – Vol. 9, N 11. – P. 1688.
108. Evidence-based postoperative pain management after laparoscopic colorectal surgery / G.P. Joshi, F. Bonnet, H. Kehlet [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2013. – N 15. – P. 146–155
109. Experience with anorectal malformations in Ile-Ife, Nigeria / O. Adejuyigbe, A.M. Abubakar, O.A. Sowande [et al.] // *Pediatr Surg Int.* – 2004. – N. 20. – P. 855–858.
110. Fast-track in open intestinal surgery: prospective randomized study (Clinical Trials Gov Identifier no. NCT00123456) / Z. Serclová, P. Dytrych, J. Marvan [et al.] // *Clin Nutr.* – 2009. – Vol. 28, N 6. – P. 618-24.
111. Feasibility of fast-track elements in pediatric surgery / M. Reismann, M. Arar, A. Hofmann [et al.] // *Eur J Pediatr Surg.* – 2012. – Vol. 22, N 1. – P. 40–44.
112. Fellmann, C. Apnoea in a former preterm infant after caudal bupivacaine with clonidine for inguinal herniorrhaphy / C. Fellmann, A.C. Gerber, M. Weiss // *Paediatr Anaesth.* – 2002. – N 12. – P. 637-640.
113. Fetal pain: A systematic multidisciplinary review of the evidence / S.J. Lee, H.J. Ralston, E.A. Drey [et al.] // *JAMA.* – 2005. – Vol. 294, N 8. – P. 947-954.
114. Gangopadhyay, A.N. Anorectal malformations / A.N. Gangopadhyay, V. Pandey // *J Indian Assoc Pediatr Surg.* – 2015. – Vol. 20, N 1. – P. 10-5.
115. General versus general anaesthesia combined with caudal block in laparoscopic-assisted Soave pull-through of Hirschsprung disease: a retrospective study / Z. Lin, Y. Fang, L. Yan // *BMC Anesthesiol.* – 2021. – Vol. 21, N1. – P. 209.
116. Goldman, R.D. Biologic markers of pain in the vulnerable infant / R.D. Goldman, G. Koren // *Clin Perinatol.* – 2002. – Vol. 29, N 3 – P. 415-425.
117. Greaney, D. Paediatric regional anaesthesia: updates in central neuraxial techniques and thoracic and abdominal blocks / D. Greaney, T. Everett // *BJA Educ.* – 2019. – Vol. 19, N 4. – P. 126-134.
118. Group, E.C. The impact of enhanced recovery protocol compliance on elective colorectal cancer resection: results from an international registry / E.C. Group // *Ann Surg.* – 2015. – N 261. – P. 1153–1159.

119. Grunau, R.E. Long term effects of pain-related stress on neurodevelopment and pain perception of infants born very prematurely / R.E. Grunau // *Enfance*, 2013. – N 1. – P. 15-31.
120. Guay, J. Epidural local anaesthetics versus opioid-based analgesic regimens for postoperative gastrointestinal paralysis, vomiting and pain after abdominal surgery / J. Guay, M. Nishimori, S. Kopp // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2016. – Vol. 7, N 7. – CD001893.
121. Guidelines for perioperative care in elective colorectal surgery: enhanced recovery after surgery (ERAS[®]) Society Recommendations: 2018 / U.O. Gustafsson, M.J. Scott, M. Hubner [et al.] // *World J Surg.* – 2019. – Vol. 43, N 3. – P. 659-695.
122. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS((R)) Society recommendations / J. Nygren, J. Thacker, F. Carli [et al.] // *World J Surg.* – 2013. – N 37. – P. 285–305.
123. Hall, R.W. Pain management in newborns / R.W. Hall, K.J. Anand // *Clin Perinatol.* – 2014. – Vol. 41, N 4. – P. 895-924
124. Holte, K. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess / K. Holte, N.E. Sharrock, H. Kehlet // *British journal of anaesthesia.* – 2002. – Vol. 89, N 4. – P. 622-632.
125. How anesthetic, analgesic and other non-surgical techniques during cancer surgery might affect postoperative oncologic outcomes: a summary of current state of evidence / P. Forget, J.A. Aguirre, I. Bencic [et al.] // *Cancers (Basel).* – 2019. – N 11. – P. 592.
126. Influence of spinal and general anesthesia on the metabolic, hormonal, and hemodynamic response in elective surgical patients / S.B. Milosavljevic, A.P. Pavlovic, S.V. Trpkovic [et al.] // *Med Sci Monit.* – 2014. – N 20. – P. 1833-1840.
127. Intraoperative epidural analgesia prevents the early proinflammatory response to surgical trauma. Results from a prospective randomized clinical trial of intraoperative epidural versus general analgesia / N.M Moselli, E. Baricocchi, D. Ribero [et al.] // *Ann Surg Oncol.* – 2011. – Vol. 18. N 10. – P. 2722-2731.
128. Intravenous lidocaine for post-operative pain relief after hand-assisted

- laparoscopic colon surgery: a randomized, placebo-controlled clinical trial / R. Tikuisis, P. Miliuskas, N.E. Samalavicius [et al.] // *Tech Coloproctol.* – 2014. – N 18. – P. 373–380
129. 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.] // *Reg Anesth Pain Med.* – 2011. – Vol. 36, N 3. – P. 241–248
130. Isobaric ropivacaine 5 mg/ml for spinal anesthesia in children / H. Kokki, P. Ylönen, M. Laisalmi [et al.] // *Anesth Analg.* – 2005. – Vol. 100, N 1. – P. 66-70.
131. Jafar Al-Sa'adi, M.H. Assessment of surgeon performed caudal block for anorectal surgery / M.H. Jafar Al-Sa'adi // *Asian J Surg.* – 2019. – N 42. – P. 240-243.
132. Kehlet, H. Systematic reviews and meta-analyses of randomized controlled trials on perioperative outcomes: an urgent need for critical reappraisal / H. Kehlet, G.P. Joshi // *Anesth Analg.* – 2015. – Vol. 121, N 4. – P. 1104–1107.
133. Ketamine use for tracheal intubation in critically ill children is associated with a lower occurrence of adverse hemodynamic events / J.A. Conway, P. Kharayat, R.C. Jr. Sanders [et al.] // *Crit Care Med.* – 2020. – Vol. 48, N 6. – P. 489-497.
134. Keyser, C.Y. Caudal blockade for children undergoing infraabdominal surgery / C.Y. Keyser // *AORN J.* – 2014. – Vol. 100, N 3. – P. 306-322.
135. Kokki, H. Spinal blocks / H. Kokki // *Paediatr Anaesth.* – 2012. – Vol. 22, N 1. – P. 56-64.
136. Kuruba, R. Epidural analgesia and laparoscopic technique do not reduce incidence of prolonged ileus in elective colon resections / R. Kuruba, N. Fayard, D. Snyder // *American journal of surgery.* – 2012. – Vol. 204, N 5. – P. 613-618.
137. Lawal, T.A. Overview of anorectal malformations in Africa / T.A. Lawal // *Front Surg.* – 2019. – N 5. – P. 6-7.
138. Lehman, J.F. The effect of epidural analgesia on the return of peristalsis and the length of stay after elective colonic surgery / J.F. Lehman, J.S. Wiseman // *The American surgeon.* – 1995. – Vol. 61, N 11. – P. 1009-1012.
139. Levitt, M.A. Anorectal malformations / M.A. Levitt, A. Pena // *Orphanet J Rare*

Dis. – 2007. – N 2. – P. 33.

140. Lidocaine infusions for pain management in pediatrics / E.A. Hall, H.E. Sauer, M.S. Davis [et al.] // *Paediatr Drugs*. – 2021. – Vol. 23, N 4. – P. 349-359.

141. Liu, S. Epidural anesthesia and analgesia: their role in postoperative outcome / S. Liu, R.L. Carpenter, J.M. Neal // *Anesthesiology*. – 1995. – Vol. 82, N 6. – P. 1474-1506.

142. Ljungqvist, O. Enhanced recovery after surgery: a review / O. Ljungqvist, M. Scott, K.C. Fearon // *JAMA Surg*. – 2017. – N 152. – P. 292–298.

143. Local anesthetic infiltration versus caudal epidural block for anorectal surgery: a randomized controlled trial / Z.I. Siddiqui, W.T. Denman, R. Schumann [et al.] // *J Clin Anesth*. – 2007. – Vol. 19, N 4. – P. 269–273.

144. Loizzo, A. Neurobiology of pain in children: an overview / A. Loizzo, S. Loizzo, A. Capasso // *Open Biochem J*. – 2009. – N 3. – P. 18-25.

145. Long-term survival after colon cancer surgery: a variation associated with choice of anesthesia / R. Christopherson, K.E. James, M. Tableman [et al.] // *AnesthAnalg*. – 2008. – N 107. – P. 325–332

146. LyTorre, D. Vidaaurri Pediatric ERAS: big ideas for the smallest patients / D. V. LyTorre, Q. Stephen // *ASA Monitor* – 2020. – N 84. – P. 26–28.

147. Maher, D.P. Suppression of human natural killer cells by different classes of opioids / D.P. Maher, D. Walia, N.M. Heller // *Anesth Analg*. – 2019. – N 128. – P. 1013e21

148. Makanga, M. Anorectal malformations at University teaching hospital of butare in Rwanda: a review of 46 operative cases / M. Makanga, F. Ntirenganya, I. Kakande // *East Central Afr J Surg*. – 2007. – N 12. – P. 110–115.

149. Maria, B. Pediatric Epidural and Spinal Anesthesia & Analgesia [Электронный ресурс] / B. Maria, L. Tielens, S. Roberts // *Hadzic's Textbook of Regional Anesthesia and Acute Pain Management* / Hadzic A. eds. — 2thed. — McGraw Hill; 2017. —

Режим

доступа:

<https://accessanesthesiology.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2070§ionid=157603638>.

150. Marret, E. Meta-analysis of epidural analgesia versus parenteral opioid analgesia after colorectal surgery / E. Marret, C. Remy, F. Bonnet // *The British journal of surgery*. – 2007. – Vol. 94, N 6. – P. 665-673.
151. Martin, J. Regional anaesthesia in neonates, infants and children: an educational review / J. Martin // *Eur J Anaesth*. – 2015. – N 32. – P. 289-297.
152. McCarthy, G.C. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery: a systematic review of randomized controlled trials / G.C. McCarthy, S.A. Megalla, A.S. Habib // *Drugs*. – 2010. – N 70. – P. 1149–1163.
153. McPherson, C. Practical approaches to sedation and analgesia in the newborn / C. McPherson, C.M. Ortinau, Z. Vesoulis // *J Perinatol*. – 2021. – Vol. 41, N 3. – P. 383-395.
154. Merella, F. General principles of regional anaesthesia in children / F. Merella, N. Canchi-Murali, V. Mossetti // *BJA Educ*. – 2019. – Vol. 19, N 10. – P. 342-348.
155. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth / K. Gupta, S. Kshirsagar, L. Chang [et al.] // *Cancer Res*. – 2002. – N 62. – P. 4491-4498
156. Morphine versus remifentanyl for intubating preterm neonates / Y. Pereira e Silva, R.S. Gomez, O. Marcatto Jde [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. – 2007. – Vol. 92, N 4. – P. 293-294.
157. Multi-modal pain assessment: are near-infrared spectroscopy, skin conductance, salivary cortisol, physiologic parameters, and neonatal facial coding system interrelated during venepuncture in healthy, term neonates? / J.M. Roue, S. Rioualen, J. Gendras [et al.] // *J Pain Res*. – 2018. – N 11. – P. 2257–2267.
158. Mundt, E. Genetics of Hirschsprung's disease and anorectal malformations / E. Mundt, M.D. Bates // *Semin Pediatr Surg*. – 2010. – N 19. – P. 107–117.
159. Nabumetone: therapeutic use and safety profile in the management of osteoarthritis and rheumatoid arthritis / T. Hedner, O. Samulesson, P. Währborg [et al.] // *Drugs*. – 2004. – Vol. 64, N 20. – P. 2315-2343.
160. Neurophysiological assessment of acute pain in infants: a scoping review of

research methods / B. Benoit, R. Martin-Misener, A. Newman [et al.] // *Acta Paediatrica*. – 2017. – N 106. – P. 1053–1066.

161. Niemi, G. Epinephrine markedly improves thoracic epidural analgesia produced by a small-dose infusion of ropivacaine, fentanyl, and epinephrine after major thoracic or abdominal surgery: a randomized, double-blinded crossover study with and without epinephrine / G. Niemi, H. Breivik // *AnesthAnalg*. – 2002. – N 94. – P. 1598–1605.

162. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer / D. Kverneng Hultberg, E. Angenete, M.L. Lydrup [et al.] // *Eur J Surg Oncol*. – 2017. – N 43. – P. 1908–1914.

163. Ohlsson, A. Paracetamol (acetaminophen) for prevention or treatment of pain in newborns / A. Ohlsson, P.S. Shah // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2020. – Vol. 1, N 1. – CD011219.

164. Ozen, V. A comparison of the postoperative analgesic effectiveness of low dose caudal epidural block and US-guided dorsal penile nerve block with in-plane technique in circumcision / V. Ozen, D. Yigit // *J Pediatr Urol*. – 2020. – Vol. 16, N 1. – P. 99-106.

165. Paediatric caudal anaesthesia / O. Raux, C. Dadure, J. Carr [et al.] // *Update in Anaesthesia*. – 2010. – N 26. – P. 32-36.

166. Pain and pain management in children and adolescents receiving hospital care: a cross-sectional study from Sweden / V. Andersson, S. Bergman, I. Henoch [et al.] // *BMC Pediatr*. – 2022. – N 22. – P. 252.

167. Pain outcomes in a US children's hospital: A prospective cross-sectional survey / S.J. Friedrichsdorf, A. Postier, D. Eull // *Hospital Pediatrics*. – 2015. – Vol. 5, N 1. – P. 18-26.

168. Pain-specific reactions or indicators of a general stress response?: Investigating the discriminant validity of 5 well-established neonatal pain assessment tools / J. Kappesser, E. Kamper-Fuhrmann, J. de Laffolie [et al.] // *Clin J Pain*. – 2019. – N 35. – P. 101–110.

169. Paracetamol overdose in the newborn and infant: a life-threatening event / C. Locci, L. Cuzzolin, G. Capobianco [et al.] // *Eur J Clin Pharmacol.* – 2021. – Vol. 77, N 6. – P. 809-815.
170. Patel, D. Epidural analgesia for children. Continuing education in anaesthesia / D. Patel // *Critical Care and Pain.* – 2006. – Vol. 6, N 2. – P. 63–6.
171. Pattern of anorectal malformations and early outcomes of management at moi teaching and referral hospital Eldoret-Kenya / P. Kuradusenge, R.T. Kuremu, G. Jumbi [et al.] // *East Afr Med J.* – 2014. – N 91. – P. 430–4.
172. Patterns and treatment outcomes of anorectal malformations in Mbarara Regional Referral Hospital, Uganda / P. Kayima, D. Kitya, M. Punchak [et al.] // *J Pediatr Surg.* – 2018. – Vol. 54, N 4. – P. 838-844.
173. Pediatric perioperative stress responses and anesthesia / K. Yuki, E. Matsunami, K. Tazawa [et al.] // *Transl Perioper Pain Med.* – 2017. – Vol. 2, N 1. – P. 1-12.
174. Pediatric stress: hormonal mediators and human development / E. Charmandari, T. Kino, E. Souvatzoglou [et al.] // *Horm Res.* – 2003. – Vol. 59, N 4. – P. 161-179.
175. Perioperative ketamine for acute postoperative pain / R.F. Bell, J.B. Dahl, R.A. Moore // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2006. – N. 1. – CD004603.
176. Pharmacokinetics of morphine in encephalopathic neonates treated with therapeutic hypothermia / L.M.A. Favie, F. Groenendaal, M.P.H. van den Broek [et al.] // *PLoS ONE.* – 2019. – N 14. – e0211910.
177. Ponde, V. Recent trends in paediatric regional anaesthesia / V. Ponde // *Indian J Anaesth.* – 2019. – Vol. 63, N 9. – P. 746-753.
178. Ponde, V.C. Recent developments in paediatric neuraxial blocks / V.C. Ponde // *Indian J Anaesth.* – 2012. – N 56. – P. 470–478.
179. Porter, J.S. The influence of epidural administration of fentanyl infusion on gastric emptying in labour / J.S. Porter, E. Bonello, F. Reynolds // *Anaesthesia.* – 1997. – Vol. 52, N 12. – P. 1151-1156.
180. Postoperative analgesia with continuous wound infusion of local anaesthesia vs saline: a double-blind randomized, controlled trial in colorectal surgery / N. Fustran, A. Dalmau, E. Ferreres [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2015. – N 17. – P. 342–350

181. Postoperative analgesic and behavioral effects of intranasal fentanyl, intravenous morphine, and intramuscular morphine in pediatric patients undergoing bilateral myringotomy and placement of ventilating tubes / H.K. Hippard, K. Govindan, E.M. Friedman [et al.] // *AnesthAnalg.* – 2012. – N 115. – P. 356–363.
182. Premedication for intubation in neonates / D.M. Attardi, D.A. Paul, D.J. Tuttle [et al.] // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* – 2000. – N 83. – P. F161.
183. Premedication with intravenous midazolam for neonatal endotracheal intubation: a double blind randomized controlled trial / Z. Badiie, H. Zandi, A. Armanian [et al.] // *J Res Med Sci.* – 2021. – N 26. – P. 57.
184. Prevalence and mortality among children with anorectal malformation: A multi-country analysis / V. Kancherla, M. Sundar, L. Tandaki [et al.] // *Birth Defects Res.* – 2023. – Vol. 115, N 3. – P. 390-404.
185. Propofol dose-finding to reach optimal effect for (semi-)elective intubation in neonates / A. Smits, L. Thewissen, A. Caicedo [et al.] // *J Pediatr.* – 2016. – N 179. – P. 54-60.
186. Propofol pharmacokinetic and pharmacodynamic profile and its electroencephalographic interaction with remifentanyl in children / R. Fuentes, L.I. Cortínez, V. Contreras [et al.] // *Paediatr Anaesth.* – 2018. – Vol. 28, N 12. – P. 1078-1086.
187. Protective effects of epidural analgesia on pulmonary complications after abdominal and thoracic surgery: a meta-analysis / D.M. Popping, N. Elia, E. Marret [et al.] // *Arch Surg.* – 2008. – N 143. – P. 990–999.
188. Raeside, L. Physiologic measures of assessing infant pain / L. Raeside // *Br. J. Nurs.* – 2011. – Vol. 20, N 21 – P. 1370–1376.
189. Randomized clinical trial comparing epidural anaesthesia and patient-controlled analgesia after laparoscopic segmental colectomy / A.J. Senagore, C.P. Delaney, N. Mekhail // *Br J Surg.* – 2003. – Vol. 90, N 10. – P. 1195-1199.
190. Randomized clinical trial investigating the stress response from two different methods of analgesia after laparoscopic colorectal surgery / A.R. Day, R.V. Smith, M.J. Scott [et al.] // *Br J Surg.* – 2015. – N 102. – P. 1473–1479

191. Randomized clinical trial of epidural compared with conventional analgesia after minimally invasive colorectal surgery / M.H. Hanna, M.D. Jafari, F. Jafari [et al.] // *J Am Coll Surg.* – 2017. – Vol. 225. – P. 622–630
192. Randomized clinical trial of epidural, spinal or patient-controlled analgesia for patients undergoing laparoscopic colorectal surgery / B.F. Levy, M.J. Scott, W Fawcett // *British Journal of Surgery.* – 2011. – Vol. 98, N 8. – P. 1068–1078.
193. Randomized clinical trial of the effects of immediate enteral nutrition on metabolic responses to major colorectal surgery in an enhanced recovery protocol / M. Soop, G.L. Carlson, J. Hopkinson [et al.] // *Br J Surg.* – 2004. – Vol. 91. – P. 1138–1145.
194. Randomized clinical trial on epidural versus patient-controlled analgesia for laparoscopic colorectal surgery within an enhanced recovery pathway / M. Hübner, C. Blanc, D. Roulin [et al.] // *Ann Surg.* – 2015. – Vol. 261, N 4. – P. 648-53.
195. Rawal, N. Current issues in postoperative pain management / N. Rawal // *Eur J Anaesthesiol.* – 2016. – Vol. 33, N 3. – P. 160-171.
196. Readmission rates after a planned hospital stay of 2 vs 3 days in fast-track colonic surgery / J. Andersen, D. Hjort-Jakobsen, P.S. Christiansen // *Br J Surg.* – 2007. – Vol. 94, N 7. – P. 890-893.
197. Recommendations from the ERAS® Society for standards for the development of enhanced recovery after surgery guidelines / M. Brindle, G. Nelson, D.N. Lobo [et al.] // *BJS Open.* – 2020. – Vol. 4, N 1. – P. 157-163.
198. Research perspectives in the etiology of congenital anorectal malformations using data of the International Consortium on Anorectal Malformations: evidence for risk factors across different populations / C.H. Wijers, I. de Blaauw, C.L. Marcelis [et al.] // *Pediatr Surg Int.* – 2010. – Vol. 26, N 11. – P. 1093–1099.
199. Retrospective analysis of the effect of postoperative analgesia on survival in patients after laparoscopic resection of colorectal cancer / A. Day, R. Smith, I. Jourdan [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2012. – N 109. – P. 185–190.
200. Roberts, K. Enhanced recovery after surgery in paediatrics: a review of the literature / K. Roberts, M. Brindle, D. McLuckie // *BJA Educ.* – 2020. – Vol. 20, N 7. –

P. 235-241.

201. Role of epidural analgesia within an ERAS program after laparoscopic colorectal surgery: a review and meta-analysis of randomised controlled studies / G. Borzellino, N.K. Francis, O. Chapuis [et al.] // *Surg Res Pract.* – 2016. – N 2016. – P. 7543684
202. Safety of rectal administration of acetaminophen in neonates / L. Chen, M. Zhang, J. Yung [et al.] // *Can J Hosp Pharm.* – 2018. – Vol. 71, N 6. – P. 364-369.
203. Sanghvi, C. Caudal anesthesia / C. Sanghvi, A. Dua // *StatPearls* [Internet]. – Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551693>.
204. Sangvi, Ch. Caudal Anesthesia [Электронный ресурс] / Ch. Sangvi // *Medical Reference.* — 2021. — Режим доступа: <https://www.statpearls.com/ArticleLibrary/viewarticle/19026>.
205. Schenkel, L. Opioid-free anesthesia: physico chemical stability studies on multi-analyte mixtures intended for use in clinical anesthesiology / L. Schenkel, I. Vogel Kahmann, C. Steuer // *Hosp Pharm.* – 2022. – Vol. 57, N 2. – P. 246-252.
206. Scope of physiological and behavioural pain assessment techniques in children – a review / S.D. Subramaniam, B. Doss B, L.D. Chandrasekar [et al.] // *Healthc Technol Lett.* – 2018. – Vol. 5, N 4. – P. 124-129.
207. Sevofurane anesthesia and brain perfusion / O. Rhondali, C. André, A. Pouyau [et al.] // *Paediatr Anaesth.* – 2015. – Vol. 25, N 2. – P. 180–185.
208. Shamim, F. Postoperative pain assessment using four behavioral scales in Pakistani children undergoing elective surgery / F. Shamim, H. Ullah, F.A. Khan // *Saudi J Anaesth.* – 2015. – N 9. – P. 174–178.
209. Shanthanna, H. A systematic review and meta-analysis of caudal block as compared to noncaudal regional techniques for inguinal surgeries in children / Shanthanna, H., Singh B., Guyatt G. // *Biomed Res Int.* – 2014. – N 2014. – P. 890626.
210. Shukla, U. Postoperative analgesia in children when using clonidine or fentanyl with ropivacaine given caudally / U. Shukla, T. Prabhakar, K. Malhotra // *Journal of anaesthesiology, clinical pharmacology.* – 2011. – Vol. 27, N 2. – P. 205-210.
211. Solomon, B.D. The etiology of VACTERL association: current knowledge and

- hypotheses / B.D. Solomon // *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* – 2018. – Vol. 178, N 4. – P. 440–446.
212. Spinal dysraphism as a new entity in V.A.C.TE.R.L syndrome, resulting in a novel acronym V.A.C.TE.R.L.S / A. Amelot, C. Cretolle, T. de Saint Denis [et al.] // *Eur J Pediatr.* – 2020. – N 179. – P. 1121–1129.
213. Stanzel, A. Pediatric medical traumatic stress (PMTS) following surgery in childhood and adolescence: a systematic review / A. Stanzel, S. Sierau // *Journ Child Adol Trauma.* – 2022. – Vol. 15, N 3. – P. 795–809.
214. Systematic review of enhanced recovery programmes in colonic surgery / J. Wind, S.W. Polle, P.H. Fung Kon Jin // *Br J Surg.* – 2006. – Vol. 93, N 7. – P. 800–809.
215. Temperature control and recovery of bowel function after laparoscopic or laparotomic colorectal surgery in patients receiving combined epidural/general anesthesia and postoperative epidural analgesia / G. Danelli, M. Berti, V. Perotti [et al.] // *Anesth Analg.* – 2002 – Vol. 95, N 2. – P. 467–471.
216. The association between high-volume intraoperative fluid administration and outcomes among pediatric patients undergoing large bowel resection / E.L. Sanford, D. Zurakowski, A. Litvinova [et al.] // *Paediatr Anaesth.* – 2019. – Vol. 29, N 4 – P. 315–321.
217. The effect of caudal anesthesia block on perioperative pain control and reduction of the anesthetic agent in pediatric infraumbilical surgery: a prospective randomized trial study / Z.A. Gawe, H.M. Isa, M.M, Almashaur [et al.] // *Anesth Essays Res.* – 2022. – Vol. 16, N 3. – P. 301–306.
218. The effect of epidural analgesia on postoperative outcome after colorectal surgery / K.A. Gendall, R.R. Kennedy, A.J. Watson [et al.] // *Colorectal Dis.* – 2007. – Vol. 9, N 7. – P. 584–598.
219. The effect of intraperitoneal ropivacaine on pain after laparoscopic colectomy: a prospective randomized controlled trial / Y.H. Park, H. Kang, Y.C. Woo [et al.] // *J Surg Res.* – 2011. – N 171. – P. 94–100.
220. The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine Recommendations on Local

Anesthetics and Adjuvants Dosage in Pediatric Regional Anesthesia / S. Suresh, C. Ecoffey, A. Bosenberg [et al.] // *Reg Anesth Pain Med.* – 2018. – Vol. 43, N 2. – P. 211-216.

221. The FLACC: a behavioral scale for scoring postoperative pain in young children / S.I. Merkel, T. Voepel-Lewis, J.R. Shayevitz // *Pediatr Nurs.* – 1997. – Vol. 23, N 3. – P. 293–297.

222. The safety of addition of nitrous oxide to general anaesthesia in at-risk patients having major non-cardiac surgery (ENIGMA-II): a randomised, single-blind trial / P.S. Myles, K. Leslie, M.T. Chan [et al.] // *Lancet.* – 2014. – Vol. 384, N 9952. – P. 1446-1454.

223. The use of PBPK modeling across the pediatric age range using propofol as a case / R. Michelet, J. Van Bocxlaer, K. Allegaert [et al.] // *J Pharmacokinet Pharmacodyn.* – 2018. – Vol. 45, N 6. – P. 765-785.

224. Thoracic epidural analgesia (TEA) vs. patient controlled analgesia (PCA) in laparoscopic colectomy: a meta-analysis / H. Liu, X. Hu, X. Duan [et al.] // *Hepatogastroenterology.* – 2014. – N 61. – P. 1213–1219.

225. Thoracic epidural analgesia facilitates the restoration of bowel function and dietary intake in patients undergoing laparoscopic colon resection using a traditional, nonaccelerated, perioperative care program / A. Taqi, X. Hong, G. Mistraletti [et al.] // *Surg Endosc.* – 2007. – Vol. 21, N 2. – P. 247-252.

226. Transition of care barriers in pediatric patients with anorectal malformation / H. Ahmad, M.E. Knaus, P.C. Minneci [et al.] // *Dis Colon Rectum.* – 2022. – Vol. 65, N 8. – P. 955-957.

227. Tsuchiya, M. Regional Anesthesia: Advantages of Combined Use with General Anesthesia and Useful Tips for Improving Nerve Block Technique with Ultrasound Technology [Электронный ресурс] / M. Tsuchiya. – 2017. – Режим доступа: <https://www.intechopen.com/chapters/53561>.

228. Use of epidural analgesia in children with neuromuscular conditions following hip reconstruction / S. Tabaie, A. Shah, O. Tarawneh [et al.] // *Cureus.* – 2022. – Vol. 14, N 10. – P. 30522.

229. Use of intrathecal morphine for postoperative pain relief after elective laparoscopic colorectal surgery / S.K. Kong, S.M. Onsiong, W.K. Chiu [et al.] // *Anaesthesia*. – 2002. – Vol. 57, N 12. – P. 1168-1173.
230. Vargas, A. Updates on pediatric regional anesthesia safety data / A. Vargas, A. Sawardekar, S. Suresh // *Current Opinion in Anaesthesiology*. – 2019. – Vol. 32, N 5. – P. 649–652.
231. Veering B.T. Cardiovascular and pulmonary effects of epidural anaesthesia / B.T. Veering // *Minerva Anesthesiol.* – 2003. – Vol. 69, N 5. – P. 433-437.
232. Veyckemans, F. Lessons from 1100 paediatric caudal blocks in a teaching hospital / F. Veyckemans, L.J. Van Obbergh, J.M. Gouverneur // *Reg Anesth.* – 1992. – N 17. – P. 119–125.
233. Wiegele M. Caudal epidural blocks in paediatric patients: a review and practical considerations / M. Wiegele, P. Marhofer, P.A. Lönnqvist // *Br J Anaesth.* – 2019. – Vol. 122. – N 4. – P. 509-517.
234. Wolf, A.R. Effects of regional analgesia on stress responses to pediatric surgery / A.R. Wolf // *Paediatr Anaesth.* – 2012. – Vol 22, N 1 – P. 19–24.
235. Zamir, N. Cloacal Malformation in female children: outcome of initial management / N. Zamir // *Pak J Med Sci.* – 2020. – Vol. 36, N 2. – P. 187-191.
236. Zieliński, J. Pain assessment and management in children in the postoperative period: A review of the most commonly used postoperative pain assessment tools, new diagnostic methods and the latest guidelines for postoperative pain therapy in children // J. Zieliński, M. Morawska-Kochman, T. Zatoński // *Adv Clin Exp Med.* – 2020. – Vol. 29, N 3. – P. 365-374.