

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего
образования «Северный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

ЯКОВЕНКО МАКСИМ ПЕТРОВИЧ

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

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
д.м.н., доцент Антипин Э.Э.

Архангельск

2023

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1.....	12
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	12
1.1 Особенности формирования болевого синдрома у онкологических пациентов	12
1.2 Роль воспалительного стресс-ответа на операционную травму	14
1.3 Современные принципы применения внутривенных порт-систем для химиотерапии	18
1.4 Основные подходы в периоперационном контроле боли.....	20
1.5 Особенности регионарной анестезии в онкологии.....	23
1.6 Методики регионарной анестезии, применяемые при операциях на передней поверхности грудной клетки.....	24
1.6.1 Блокада нервов груди как метод периоперационной анальгезии	28
1.6.2 Блокада надключичного нерва как метод периоперационной анальгезии	33
ГЛАВА 2.....	36
МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	36
2.1 Клиническая характеристика пациентов	36
2.2 Методики регионарной анестезии.....	41
2.3 Методы исследования.....	43
2.3.1 Общеклинические методы исследования	43
2.3.2 Методы лабораторного исследования	44
2.3.3 Физиологические методы исследования	44
2.3.4 Математическая обработка результатов исследования	45
ГЛАВА 3.....	47
ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАДЫ ГРУДНЫХ НЕРВОВ И СЕЛЕКТИВНОЙ БЛОКАДЫ НАДКЛЮЧИЧНОГО НЕРВА ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ ВНУТРИВЕННОЙ ПОРТ- СИСТЕМЫ.....	47
3.1 Динамика оценки боли по визуально-аналоговой шкале	47
3.2 Оценка динамики ЧСС	50
3.3 Оценка динамики срАД.....	52
3.4 Динамика уровня С – реактивного белка	54

3.5 Динамика уровня интерлейкина - 1 β	56
3.6 Динамика уровня интерлейкина - 6.....	57
3.7 Корреляция между динамикой уровня боли и уровнем лабораторных показателей	59
3.8 Расход препаратов для анальгезии	63
ГЛАВА 4.....	65
ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ.....	65
4.1 Исследование влияния методов регионарной анестезии на периоперационную анальгезию	65
4.2 Исследование влияния методов регионарной анестезии на воспалительный стресс-ответ.....	69
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	72
ВЫВОДЫ	78
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	79
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ	80
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	81
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	83

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Злокачественные новообразования считаются второй из основных причин смертности в мире. В 2020 году от онкологических заболеваний, согласно данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), умерли 9,6 миллиона человек [4, 62, 114]. После постановки диагноза важно назначить надлежащую и эффективную терапию, так как для каждого типа опухоли требуется специфическое лечение, включающее такие методы как хирургическое вмешательство, лучевая терапия и/или химиотерапия. Основной целью является излечение онкологического заболевания, достижение стойкой ремиссии или улучшение качества жизни. Это может быть достигнуто благодаря поддерживающей терапии, паллиативной помощи и психологической поддержке [4].

Одним из основных методов, является химиотерапия, которая предусматривает регулярное внутривенное введение химиопрепаратов, замедляющих рост опухолевых клеток и вызывающих их гибель. Чаще всего инфузия осуществляется через периферические вены предплечья и кисти. Однако, при продолжительном лечении это может быть сопряжено с увеличением риска таких потенциальных осложнений, как флебиты, тромбозы и некроз при попадании препарата под кожу. Также пациентам онкологического профиля, помимо химиотерапевтических препаратов, может потребоваться проведение парентерального питания, забор образцов крови для лабораторных исследований, проведение инфузионно-трансфузионной терапии. Все это требует надежного венозного доступа. Использование центральных венозных катетеров не всегда возможно в связи с очевидными ограничениями методики: непродолжительное время функционирования, сложности в уходе, высокий риск развития осложнений, а также дискомфорт пациента. С такими же трудностями сопряжена катетеризация периферических вен, для которых характерны небольшой диаметр, низкая скорость кровотока, более высокий риск тромбофлебитов и экстравазации вводимого вещества.

Решение данной проблемы возможно путём имплантации венозных порт-систем, которые впервые стали использоваться J.E. Niederhuber в 1982 г. [246]. Данные системы имеют значительные преимущества по сравнению с другими методиками обеспечения сосудистого доступа, поскольку не ограничивают активную жизнь пациента, не вызывают дискомфорта, их использование связано с меньшим риском инфекционных осложнений, при необходимости порт-систему можно использовать в течении многих лет [10, 56, 245].

Учитывая возросшую потребность в имплантации внутривенных порт-систем (с 1992 по 2011 год количество процедур выросло на 303%) [67], а так же целесообразность их установки в амбулаторных условиях (необходимость в удалении на 45% выше после установки в стационаре, инфекционные осложнения чаще в стационарной группе), потребность проведения данной процедуры становится еще более актуальной [181]. В популяционном исследовании В.Е. Wilson et al. 2019 отмечено, что с 2018 по 2040 год ожидается увеличение количества пациентов, нуждающихся в химиотерапии с 9,8 до 15 миллионов человек, то есть приблизительно на 53% [104]. Необходимость в имплантации порт-систем будет неуклонно нарастать, что потребует обеспечения организации их установки в достаточном количестве, подготовки квалифицированных кадров и разработки эффективных методов периоперационной анальгезии при проведении данной манипуляции. Дополнительной проблемой становится послеоперационное обезболивание. Новый компонент ноцицептивной стимуляции, может вызвать нарушение анальгетической терапии, базово применяемой пациентом. Как справедливо отметил Глущенко В.А. и соавт.: «Лечение послеоперационного болевого синдрома является важнейшим компонентом комплексной терапии у хирургических больных, перенесших различные по объему и травматичности оперативные вмешательства» [25].

Выбор анатомической области для имплантации порт-систем зависит от особенностей сосудов и условий для установки порта. Предпочтение отдается сосудам, впадающим в верхнюю полую вену. Если по каким-то причинам установка порт-системы в области передней поверхности грудной клетки

невозможна, её имплантируют в верхней трети предплечья или, устанавливают в сосуды системы нижней полой вены [245]. Абсолютным показанием к установке порт-систем в сосуды, впадающие в нижнюю полую вену, является тромбоз других магистральных венозных сосудов. [242]. Учитывая приоритет в имплантации порт-систем в области передней поверхности грудной клетки с использованием сосудов, впадающих в верхнюю полую вену, чаще всего для катетеризации используются аксиллярные, подключичные и внутренние яремные вены, особенно с учётом применения ультразвуковой навигации и значительным снижением риска возможных осложнений [252, 132].

Как правило, анальгезия при имплантации внутривенной порт-системы обеспечивается путём инфильтрационной анестезии, однако она далеко не всегда обеспечивает достаточное обезболивание манипуляции [164, 186, 103, 76]. Кроме этого, существенно возрастает риск применения местных анестетиков в максимальной разовой дозе, что может стать причиной системной токсичности препаратов. (СТМА) [18, 185].

Эффективного улучшения качества периоперационной анальгезии можно добиться с использованием регионарных методов, выполняемых под контролем ультразвука. Это позволит выполнить качественную блокаду периферических нервов, обеспечить необходимый уровень обезболивания, а также снизить риск срыва анальгетической терапии, принимаемой онкологическим пациентом. По мнению Корячкина В.А. и Заболотского Д.В.: «...регионарная анестезия рассматривается не только как метод анестезии во время операции и анальгезии послеоперационного периода, но и как фактор, оказывающий мощное влияние на исход хирургического лечения» [13].

Боль является одним из наиболее распространенных симптомов у онкологических пациентов, который оказывает значительное влияние на качество жизни [2, 196, 255]. Из общего количества онкологических пациентов, боль средней и высокой интенсивности встречается в 38% случаев, что оказывает существенное влияние на качество жизни, при этом у 32% пациентов боль недостаточно эффективно контролируется [255, 199]. Как правило, частота и

интенсивность боли нарастает при прогрессировании заболевания [12, 174]. Около 66% пациентов на поздних стадиях заболевания связывали боль не только с основным заболеванием, но и с его лечением [255]. Дополнительно на основные механизмы возникновения боли (ноцицепция и/или нейропатия) оказывает влияние: частота ее возникновения, физиологический дистресс, аддиктивное поведение, а также когнитивные расстройства [232, 36].

Хирургическое лечение является фактором риска развития хронических болевых синдромов. Из общего количества прооперированных пациентов у 33% [196] развивается хронический болевой синдром, из них более 60% после торакотомий, 50-65% после мастэктомий, 50-80% после ампутаций конечностей и более 50% после лимфодиссекций на шее. Факторами риска развития хронической боли являются эмоциональный стресс, вид хирургического вмешательства, неконтролируемая послеоперационная боль, боль перед операцией [180]. Лучевая терапия, химиотерапия могут увеличить этот риск [14, 26, 61]. Химиопрепараты (напр., таксаны, талидомид, бортезомиб, винкристин) сами по себе могут вызывать нейропатические боли [264, 116, 127]. Факторами риска нейропатий, индуцированной химиотерапией являются пожилой возраст, генетический полиморфизм, а также предшествующие нейропатии [208]. У пациентов на поддерживающей гормональной терапии с онкологией молочной железы, простаты, матки и придатков часто встречаются миалгии и артралгии [179]. Лучевая терапия может вызывать плексопатии, хронические тазовые боли, постлучевые остеонекрозы, переломы. Нейрональное повреждение после облучения может привести к развитию тяжелой нейропатической боли, которая может трансформироваться в центральный болевой синдром [144].

Кроме того, что боль является одним из наиболее частых симптомов у онкологических больных, особенно на поздних стадиях заболевания, боль также сопровождает значительный процент пациентов при диагностических и лечебных процедурах, а также оперативных вмешательствах. Одним из которых является имплантация внутривенной порт-системы. Болевые ощущения испытываемые, при этом пациентом зачастую недооцениваются и им не уделяют должного

внимания [230, 38, 186]. По мнению С. Piliego et al. (2019), боль, связанная с проведением процедуры часто игнорируется и не лечится [45]. Такое же мнение высказывают авторы занимающиеся проблемой периоперационной анальгезии при имплантации электрокардиостимуляторов (ЭКС), так как эти процедуры схожи по техническому исполнению и по интенсивности ноцицептивной стимуляции [40, 253, 41, 111, 133, 108]. Результаты подобных работ в своих исследованиях используют авторы, занимающиеся проблемой периоперационной анальгезии при имплантации порт-систем, например Р. Fusco et al. (2021), С. Piliego et al. (2019) [78, 45]. По мнению В. Kaushal et al. (2019) [185] выполнение данной процедуры под местной инфильтрационной анестезией сопровождается многократными инъекциями, что создает дополнительный дискомфорт пациенту и не обеспечивает адекватной анестезии. В. Kaushal et al. (2019) отметили, что 24 из 30 пациентов группы местной инфильтрационной анестезии испытывали боль после проведения процедуры, тогда как в группе блокады грудных нервов этот показатель составлял 7 из 32 [185].

Исследование и внедрение различных методик регионарной анестезии при инвазивных вмешательствах у онкологических пациентов, а также правильная оценка и лечение боли могут значительно улучшить качество жизни пациентов и их семей [24].

Цель исследования

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

Задачи исследования

1. Сравнить эффективность блокад грудных нервов и селективной блокады надключичного нерва с местной инфильтрационной анестезией при имплантации внутривенных порт-систем.
2. Оценить влияние регионарных методов анестезии на выраженность воспалительного стресс-ответа при имплантации внутривенных порт-систем.

3. Оценить взаимосвязь показателей воспалительного стресс-ответа (С-реактивный белок, интерлейкин-1 β , интерлейкин-6) с данными визуально – аналоговой шкалы в исследуемых группах пациентов.
4. Определить необходимое количество используемого местного анестетика для исследуемых методик при имплантации внутривенных порт-систем.

Научная новизна

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

Практическая значимость

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

Проведено сравнение эффективности анальгезии по ВАШ в покое и при движении, оценка выраженности воспалительного ответа по уровню интерлейкина- 1 β (IL-1 β), интерлейкина- 6 (IL-6), С – реактивного белка (СРБ). Продemonстрирована большая анальгетическая эффективность регионарных методов, отмечен меньший воспалительный ответ в группах БГН и особенно СБНН. Кроме того, проведена оценка используемых дозировок местного анестетика в группах БГН и СБНН в сравнении с МИА. Наименьшая потребность отмечена в группе СБНН, также меньшие дозы местного анестетика потребовались в группе БГН по сравнению с МИА.

Методология и методы исследования

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

Положения, выносимые на защиту

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

Апробация работы и реализация результатов исследования

Основные положения диссертационной работы обсуждены на следующих съездах и конференциях XLIX Ломоносовские чтения Итоговая научная сессия Северного государственного медицинского университета Идеи М.В. Ломоносова для развития современной медицинской науки (Архангельск, ноябрь 2020); VIII Международный молодежный медицинский научно-образовательный форум «Медицина будущего – Арктике» (Архангельск, апрель 2021); XVIII

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

По материалам диссертационной работы опубликовано 7 печатных работ, в том числе 4 из которых представлены в рецензируемых научных изданиях, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, в том числе 1 индексирована в международной базе данных Scopus и RSCI.

Результаты исследований внедрены в практику сети клиник ООО «Клиника лечения боли» г. Уссурийск, г. Владивосток, ЧУЗ «Больница «РЖД-Медицина» г. Уссурийск", ГБУ АО «Архангельский областной клинический онкологический диспансер».

Участие автора в получении научных результатов

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

Объем и структура работы

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

ГЛАВА 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Особенности формирования болевого синдрома у онкологических пациентов

Механизм боли при онкологических заболеваниях представляет собой сложный патологический процесс, включающий в себя клеточные, тканевые и системные изменения, которые возникают при пролиферации, инвазии и метастазировании злокачественной опухоли. Одним из наиболее важных компонентов формирования боли является взаимодействие между опухолевыми клетками, нервной и иммунной системами [161]. Причинами боли при онкологических заболеваниях могут быть: наличие опухоли, рост метастазов; противоопухолевая терапия (диагностические процедуры, хирургические вмешательства, лучевая терапия, химиотерапия, иммунотерапия, гормональная терапия); механизмы, косвенно связанные с онкологическим процессом и его лечением (инфекции, метаболический дисбаланс, миофасциальная боль); механизмы, не связанные с самим онкологическим заболеванием или его лечением (мигрень, болезненная диабетическая невропатия, боль в пояснице) [122]. Существует несколько классификаций боли [15]:

1. В зависимости от локализации повреждения:

А) соматическая поверхностная боль; Б) соматическая глубокая боль; В) висцеральная боль; Г) нейропатическая боль; Д) центральная боль;

2. В зависимости от причины повреждения:

А) послеоперационная боль; Б) боль при онкологических заболеваниях; Г) боли при артритах и др.

3. По временным параметрам:

А) острая боль; Б) хроническая боль;

4. При несовпадении боли с местом повреждения:

А) отраженные боли; Б) проецируемые боли;

5. В зависимости от патогенеза:

А) соматогенные (ноцицептивные) боли; Б) нейрогенные боли; Г) психогенные;

В зависимости от локализации выделяют: соматическую поверхностную (кожные покровы), соматическую глубокую (костно-мышечная система), висцеральная (патология внутренних органов), нейропатическая боль (патология периферических нервов), центральная боль (повреждение структур ЦНС). Важное значение имеет причина боли: послеоперационная, онкологическая и др. Исходя из длительности боль может быть: острой (недавно возникшая тесно связанная с вызвавшей ее причиной, до 3 месяцев), хронической (наличие боли свыше 3 месяцев, может принимать форму самостоятельного заболевания). Боль может не совпадать с местом ее возникновения: отраженная (при патологии внутренних органов боль локализуется в отдаленных участках тела), проецируемая (возникает при раздражении или повреждении нервных структур [15, 23, 122]).

Учитывая особенности формирования боли у онкологических пациентов, важным аспектом является патогенез формирования болевого синдрома. Ноцицептивная боль возникает в результате раздражения или уменьшения порога возбудимости ноцицепторов, расположенных в поверхностных структурах (соматическая боль) или внутренних органах (висцеральная боль). Чаще всего эта боль обычно обусловлена инфильтрацией ткани опухолью или метастазами, повреждением ткани в результате лечения. С другой стороны, рост опухоли или лечение могут привести к поражению структур центральной или периферической нервной системы, что может вызвать нейропатическую боль. Этот вид боли плохо переносится и с трудом поддается контролю. Необходимо подчеркнуть, что боль у онкологических больных обычно имеет смешанное происхождение и редко является изолированной [122]. В большинстве случаев это сложное явление, являющееся следствием различных, сопутствующих факторов (воспалительных, нейропатических, ишемических) которые, могут проявляться одновременно в различных сочетаниях [110]. Воспаление является ключевым компонентом опухолевой микросреды, опосредованно оно способствует прогрессии онкологического процесса и связанной с ним болью через продукцию цитокинов,

хемокинов и инфильтрации лейкоцитами [64]. Данный процесс прямо или косвенно подавляет репарацию ДНК и контрольные точки клеточного цикла, медиаторы воспаления создают условия для производства геномно-гетерогенной популяции размножающихся клеток, со свойством бесконтрольной пролиферации не доступные защитным механизмам иммунной системы.

1.2 Роль воспалительного стресс-ответа на операционную травму

Операционная травма оказывает болевое воздействие через механическое раздражение, давление и медиаторы воспаления, активируя ноцицепторы на периферических соматосенсорных нейронах и таким образом индуцируя ноцицепцию, которая является нейрональным процессом, кодирующим вредоносные раздражители [89, 90]. Антиноцицепция является одним из компонентов анестезии. Хотя боль представляет собой осознанное восприятие ноцицептивной информации и не должна отмечаться во время операций под общей анестезией [58] в ряде исследований было показано, что ноцицепция, вызванная повреждающими раздражителями в коже, может достичь коры головного мозга даже на фоне общей анестезией с использованием пропофола и ремифентанила [99, 168]. Ноцицептивная стимуляция распространяется от миелинизированных волокон А δ и немиелинизированных волокон С через спиноталамический тракт к таламусу и коре головного мозга [75]. Воспалительный стресс-ответ на хирургическое вмешательство представляет собой клеточно-опосредованную адаптивную реакцию иммунной системы. Кроме хирургической травмы на воспалительный стресс-ответ влияют такие факторы, как нутритивная недостаточность, инфекция и онкологический статус [86]. По мнению Глущенко В.А. «...следует учитывать, что нарушения со стороны иммунной системы, имеющие место при злокачественных новообразованиях и до операции, зависят также от уровня операционного стресса и могут усугубляться наличием послеоперационного болевого синдрома» [17]. Ответ врожденного иммунитета неспецифичен, его активация происходит на ранней стадии реакции на хирургический стресс. Иммунные клетки с фагоцитарными свойствами

способные к презентации антигена, такие как макрофаги, нейтрофилы и естественные клетки-киллеры (NK) перемещаются в рану и продуцируют провоспалительные медиаторы, называемые цитокинами [140]. При избыточной продукции медиаторов воспаления, может возникнуть синдром системного воспалительного ответа, характеризующийся неспецифической реакцией всего организма. Активация естественных клеток-киллеров происходит в ответ на высвобождение цитокинов и может вызывать апоптоз в поврежденных, опухолевых и инфицированных вирусом клетках. Позже после операции активность иммунных клеток может снизиться [91].

Цитокины представляют собой обширное семейство небольших белков с разнообразной биологической активностью, которые включают в себя интерлейкины, интерфероны, хемокины и факторы некроза опухоли (ФНО). Цитокины отвечают за реализацию местной воспалительной реакции на повреждение тканей. На начальной стадии воспаления вырабатываются провоспалительные цитокины IL-6, IL-1 β , TNF α и IL-8. Концентрации цитокинов максимальна в первые сутки после операции. Противовоспалительные цитокины IL-4, IL-10, трансформирующий фактор-b, рецептор IL-1 антагонист и растворимые рецепторы TNF (sTNFR1 и sTNFR2) также высвобождаются в ответ на травму. Они способствуют уменьшению степени выраженности и продолжительности синдрома системного воспалительного ответа. При дисбалансе между про- и противовоспалительными реакциями, возможно развитие иммунодефицитных состояний и сепсиса [139]. Острая фаза реакции представляет собой увеличение концентрации острофазовых белков в ответ на повреждение ткани и воспаление. Белки острой фазы – обширная группа белков, синтезируемых гепатоцитами в ответ на их стимуляцию цитокинами, особенно IL-6. Острофазовый ответ характеризуется продукцией белков острой фазы в печени, таких как С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, D-димер и α_2 -макроглобулин, гранулоцитозом и снижением концентрации транспортных белков, таких как альбумин и трансферрин.

Инициация клеточно-опосредованного адаптивного иммунного ответа требует взаимодействия между Т-лимфоцитами и антигенпрезентирующими клетками. Антигенпрезентирующие клетки, такие как макрофаги, поглощают антигены, такие как поврежденные клетки ткани в хирургической ране или опухолевые клетки. Реакция на хирургический стресс способствует относительному увеличению Т-хелперов 2 (Th2) лимфоцитов по сравнению с Т-хелперами 1 (Th1) лимфоцитами. Нарушение баланса Th1:Th2 вызывает нарушение клеточного иммунитета, что может быть связано с неблагоприятным исходом, таким как плохое заживление ран, повышение риска развития сепсиса, рецидив онкологического процесса [159]. Кроме того, в онкологической хирургии это может привести к недостаточной функции NK-клеток и, следовательно, более высокому риску рецидива или метастазирования опухолевого процесса. Провоспалительные цитокины (IL-6, IL-1 β) и клеточные медиаторы (M1 макрофаги) принимают активное участие в инициации роста опухоли, образовании метастазов [63, 100, 138, 154]. Применение регионарной анестезии снижает воспалительный ответ, индуцированный при онкологических операциях [42, 269]. Так по мнению Лахина Р.Е.: «Современное состояние теории антиноцицептивной многоуровневой защиты пациента регламентирует применение методов регионарной анестезии как обязательного компонента» [16]. Механизмы, через которые регионарная анестезия защищает иммунную систему во время хирургической агрессии многофакторные, взаимосвязаны и включают модуляцию симпатической системы, снижение воспалительного ответа, прямое стимулирующее действие местных анестетиков на лимфоциты и NK-клетки, а также снижение потребления опиоидов [42, 97, 202, 153, 113]. Цитокиновый каскад в механизмах боли и воспаления является очень сложной комплексной системой, включающей в себя глиальные, иммунные и нейрональные клеточные взаимодействия. IL 1- β , IL-6 провоспалительные цитокины, которые принимают участие в аутоиммунных реакциях, процессах воспаления и модуляции боли, играют важную роль в оценке острой фазы стресса [3, 18, 142, 166, 267, 235]. Также они оказывают существенное влияние на индукцию боли, и ее

поддержание при развитии хронического болевого синдрома. Блокада выработки этих интерлейкинов может оказывать анальгетических эффект [89, 206, 142, 166, 267].

По мнению D.G. Watt et al. (2015) [263] только IL-6 и концентрации СРБ постоянно связаны с величиной хирургического стресса. Пиковые концентрации кортизола и лейкоцитов не считаются отражением величины системной воспалительной реакции в плановой хирургии. С-реактивный белок может наблюдаться после операции как потенциальный ранний индикатор инфекции или выраженного воспаления [263].

Воспалительный-стресс ответ, который индуцируется через нарушение баланса между воспалением, вызванным хирургической травмой, и противовоспалительным действием анестезии, продуцирует провоспалительные цитокины (например, интерлейкин IL-6, IL-1 β , IL-8, опухолевый фактор некроза- α), противовоспалительные цитокины (например, IL-4, IL-10, трансформирующий фактор- β), и белки острой фазы (например, С-реактивный белок (СРБ), фибриноген, D-димер) [86, 139]. По мнению Ежевской А.А. и соавт. применение методов регионарной анестезии сопровождается менее выраженным хирургическим стресс ответом, а также снижением уровня провоспалительных цитокинов IL-6, IL-1 β [8].

Применяется ряд методов периоперационного ведения пациентов с целью снижения реакции на операционную травму и улучшения послеоперационного восстановления. Программа улучшения восстановления после хирургического вмешательства (ERAS - Enhanced recovery after surgery) была разработана для ускорения восстановления пациентов после хирургических вмешательств, путем использования до-, интра- и послеоперационных стратегий ведения пациента, с целью снижения стрессовой реакции, вызванной хирургическим вмешательством [135]. Интраоперационные стратегии снижения стрессовых реакций включают в себя уменьшение использования опиоидов, применение регионарной анестезии, техники минимально инвазивной хирургии [135, 86]. Внедрение подобной

тактики позволяет снизить послеоперационный уровень СРБ и улучшить послеоперационные результаты [1, 230, 85].

1.3 Современные принципы применения внутривенных порт-систем для химиотерапии

В современной онкологии центральные венозные порт-системы играют важную роль, при этом они всё чаще заменяют временные и постоянные туннелируемые центральные венозные катетеры.

Впервые идея обеспечения длительного венозного доступа появилась в 1973 г. когда J.W. Broviac создал силиконовый катетер, который выводили на переднюю поверхность грудной клетки, после катетеризации сосуда и подкожного туннелирования. Устройство было синтезировано из силикона и имело манжету из полиэстера, что провоцировало развитие воспалительной реакции, благодаря которой за счет адгезии катетер лучше фиксировался к коже [57].

В 1979 году R.O. Hickman адаптировал устройство J.W. Broviac, создав катетер большего диаметра, который можно было использовать для плазмафереза и трансплантации костного мозга [28].

Однако использование открытых венозных систем и туннелируемых центральных венозных катетеров, созданных R.O. Hickman и J.W. Broviac было связано с высокой частотой инфекционных осложнений, помимо этого они создавали косметический дефект и заметно ограничивали активность пациента [68].

Следующим важным шагом в эволюции сосудистого доступа было создание полностью имплантируемых катетеров. Эта техника появилась после того, как в 1972 г. R.P. Belin et al. [131] описали имплантацию центрального венозного катетера с подкожной камерой для парентерального питания.

В 1982 г. J.E. Niederhuber et al. [246] опубликовали результаты экспериментов с 30 имплантируемыми устройствами, применяемых для лечения больных раком, в 20 из них катетер располагался в центральной вене, остальные находились в артериях. Задолго до изобретения порт-системы, в 1946 Ralph Huber

изобрел иглу с режущим краем особой формы, что в дальнейшем позволило ее использовать для снижения травматизации мембраны порт-системы [10].

Центральный венозный доступ крайне необходим, когда используется инфузионный раствор с $\text{pH} < 5,0$ или $> 9,0$, осмолярностью > 500 мОсм/л, или он обладает выраженными раздражающими свойствами [205, 121]. Центральный венозный доступ без формирования туннеля или применения имплантируемой порт-системы следует использовать только на срок менее 3 недель [112, 245]. В случаях, когда центральный доступ будет необходим на более длительные периоды (несколько месяцев) или пациенту нужен уход в домашних условиях, постоянная внутривенная порт - система является наиболее подходящим вариантом. В настоящее время порт-системы больше подходят для пациентов на амбулаторной химиотерапии, поскольку при этом, возможно, интермитирующее использование венозного доступа. Также они позволяют брать образцы крови для анализа, что дает возможность избежать частых пункций периферических вен, помимо химиотерапии порт-системы могут использоваться для пролонгированного парентерального питания [218]. Основные показания для внутривенных порт-систем это - необходимость постоянного венозного доступа: химиотерапия, полное парентеральное питание, антибиотикотерапия, необходимость частого лабораторного контроля, необходимость частого введения препаратов крови, использование растворов с выраженными раздражающими свойствами, которые не могут вводиться через периферическую венозную систему. Чаще для установки центрального венозного катетера используют аксиллярную, подключичную, внутреннюю яремную вену, базальную вену на внутренней поверхности предплечья [27, 201]. У детей, в качестве альтернативы, можно использовать наружную яремную вену [268, 243]. Наиболее распространенным местом для имплантации камеры порт-системы является подключичная область, также используют парастермальную, область передней верхней подвздошной ости, переднюю латеральную поверхность бедра [266]

J. M. Lorenz et al. (2001), R.E. Schwarz et al. (1997), P.C. Shetty et al. (1997) отмечают, что установка катетера в подключичную или внутреннюю яремную вену обладает рядом преимуществ [200, 213, 175]. В частности, это не требует общей анестезии. Однако по мнению ряда авторов целесообразно применение регионарных методик, для обеспечения качественной периоперационной аналгезии [185, 198, 228] R. Biffi et al. (2009) в рандомизированном контролируемом исследовании, отметили, что выбор техники имплантации, подход и сторона имплантации не имели существенного значения при анализе ранних и поздних осложнений [51]. Однако было замечено, что пункция центральных вен, может быть более успешной под контролем УЗИ, что подтверждалось и другими авторами [105, 145, 249, 123]. После имплантации камеры порт-системы под кожу, для получения доступа к венозной системе необходимо выполнить прокол кожи с введением иглы в камеру порта. Данные приспособления наиболее часто используются при проведении химиотерапии онкологических пациентов [244].

1.4 Основные подходы в периоперационном контроле боли

Оптимальное обезболивание следует начинать до операции. Эффективный контроль боли имеет первостепенное значение для всех пациентов, кому планируется оперативное вмешательство. Целью периоперационной аналгезии является уменьшение или устранение боли и дискомфорта с минимальными побочными эффектами. Существуют различные лекарственные вещества (опиоидные и неопиоидные), пути (пероральные, внутривенные, нейроаксиальные, регионарные) и способы (контролируемые пациентом или «по потребности», упреждающая аналгезия) для периоперационного контроля боли. Хотя традиционно основой периоперационного обезболивания являются опиоиды, появляется все больше доказательств в поддержку мультимодального подхода с целью уменьшения побочных эффектов опиоидов и улучшения качества аналгезии. В настоящее время мультимодальная аналгезия является оптимальным выбором для периоперационного обезболивания [23]. Знание

особенностей лекарственных препаратов и способов их введения важно для создания индивидуального подхода для каждого конкретного пациента. Это позволяет планировать оптимальные методы обезболивания и помогает уменьшить страх перед болью [191, 137]. Также это позволяет выявить пациентов с сопутствующими болевыми синдромами, с сопутствующими заболеваниями, которые могут служить противопоказанием для традиционных фармакологических подходов из-за повышенного риска побочных эффектов [221]. Помимо этого, необходимо учитывать индивидуальные особенности, которые могут повлиять на послеоперационный контроль боли: молодой возраст; женский пол; курение; депрессия; тревожные расстройства; нарушения сна; негативный предшествующий опыт инвазивных манипуляций; предоперационная боль; хирургические факторы [195, 193]. Многие из этих факторов также связаны с развитием персистирующей боли после хирургического вмешательства [72].

В течении уже многих лет эффективно используется концепция мультимодальной анальгезии, которая подразумевает воздействие на разные уровни ноцицепции. Концепция мультимодального или «сбалансированного» подхода предполагает, что комбинации нескольких анальгетиков разных классов, а не один анальгетик или отдельная техника обеспечит лучший контроль боли с меньшими побочными эффектами [265, 149, 148]. В дополнение к опиоидам применяют различные препараты, например такие как агонисты α_2 -рецепторов, антагонисты NMDA-рецепторов, габапентиноиды, дексаметазон, НПВП, ацетаминофен и дулоксетин, а также методы регионарной анестезии [163, 220]. Мультимодальные схемы анальгезии уменьшают боль, потребность в опиоидах и вероятность развития побочных эффектов, связанных с опиоидами, таким образом, улучшив результат лечения, что подтверждено в ряде исследований [227].

Упреждающая, анальгезия, может предотвратить или существенно уменьшить послеоперационную боль или потребность в анальгетиках. Данная методика обезболивания использует несколько фармакологических агентов для снижения активации ноцицепторов путем блокирования продукции или

активности нейротрансмиттеров боли. С целью предотвращения боли [115] могут использоваться методы регионарной анестезии или анальгетики системного действия до хирургического разреза. Применение упреждающей анальгезии создаёт больше преимуществ, особенно у пациентов амбулаторного хирургического профиля [236, 194, 95].

Несмотря на прогресс в лечении боли, во многих случаях основой терапии по-прежнему являются опиоиды.

При использовании опиоидов всегда имеется риск развития побочных эффектов, среди которых наиболее значимыми являются такие как угнетение дыхания, тошнота, рвота, и снижение перистальтики кишечника [20, 48, 141]. зависимости и привыкание. Также побочные эффекты опиоидной анальгезии могут привести к послеоперационным осложнениям или увеличить длительность лечения в стационаре [48, 141].

Опиоид-сберегающие методики с использованием различных механизмов анальгетического действия признаны важным компонентом стратегии послеоперационного обезболивания. Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) полезны для снижения количества применяемых опиатов, что позволяет снизить побочные эффекты опиоидов [21, 32]. НПВП действуют путем ингибирования циклооксигеназы (ЦОГ), тем самым блокируя выработку простагландинов, что оказывает противовоспалительное действие. НПВП классифицируются по их селективности в отношении изоферментов ЦОГ.

Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) одобрены обществом ERAS для использования в составе мультимодальной обезболивающей терапии [118, 120, 119, 117, 83]. Применение НПВП снижает потребления морфина после обширных хирургических вмешательств [183]. Однако, несмотря на очевидные плюсы применения НПВП, сохраняются опасения относительно риска осложнений, включая острое повреждение почек и несостоятельность анастомоза [129, 211, 98].

Эффективным методом анальгезии является регионарная анестезия, целью которой является доставка местного анестетика, с адъювантами или без,

непосредственно к периферическим нервам или нервным сплетениям. Использование регионарной анестезии снижает риск развития персистирующей боли после хирургического вмешательства по сравнению с обычным обезболиванием [155]. В настоящее время с развитием ультразвуковой навигации появилось большое разнообразие методик регионарной анестезии, которое продолжает с каждым годом увеличиваться, меняются подходы к использованию различных направлений с большим акцентом на фасциальные блоки и блокады кожных нервов [167].

1.5 Особенности регионарной анестезии в онкологии

Методы регионарной анестезии играют важную роль в анестезиологической практике и лечении болевых синдромов у пациентов с онкологическими заболеваниями, поскольку позволяют снизить выраженность воспалительного ответа, индуцированный при онкологических операциях [42, 269]. Механизмы действия регионарной анестезии, за счет которых реализуется защита организма пациента от хирургической агрессии многофакторны, взаимосвязаны и включают модуляцию симпатической системы, снижение воспалительного ответа, прямое стимулирующее действие местных анестетиков на лимфоциты и NK-клетки, а также уменьшение потребления опиоидов [42, 97, 202, 153, 113]. Кроме этого, регионарная анестезия может способствовать ингибированию пролиферации опухолевых клеток и снижать клеточную выживаемость в первичном и вторичном очаге. Отмеченные эффекты можно объяснить, как минимум, тремя механизмами [144, 43, 226, 55, 173, 44, 136, 176, 152, 225].

Первый – это снижение продукции катехоламинов, ассоциированного с хирургическим вмешательством [144], так как на клеточной мембране опухолевых клеток есть адренергические рецепторы, это может стимулировать клеточную пролиферацию [88]. Второй – системная абсорбция местного анестетика – может индуцировать клеточный апоптоз первичного очага опухоли. В экспериментах *in vitro* и на животных было показано, что амидные местные анестетики (лидокаин и ропивакаин) могут запускать апоптоз в клетках опухоли

(рак лёгкого и щитовидной железы), ингибируя пролиферацию протеинкиназы и блокируя натриевые каналы [43, 226, 55, 173, 44, 136, 176, 152, 225, 88, 42]. Третий механизм подразумевает снижение дозы или полный отказ от применения опиоидов. Это остается предметом жарких споров, однако в доклинических исследованиях показано, что активация μ -опиоидных рецепторов сопровождается перекрестной стимуляцией других рецепторов (факторов роста, рецепторов эстрогена), которые могут индуцировать пролиферацию опухолевых клеток, а также способствовать ангиогенезу [176, 152, 225, 210]. Кроме того, опиоиды могут взаимодействовать с провоспалительными цитокинами (IL-1, 4, 6, фактор некроза опухоли), которые контролируют экспрессию генов на μ -опиоидных рецепторах [42]. При развитии некоторых опухолей (напр., опухоль молочной железы) наблюдается сверхэкспрессия μ -опиоидных рецепторов, что может увеличить риск стимуляции роста опухоли и метастазов при использовании опиоидов. A.I. Jaura et al. (2014) *in vitro* продемонстрировал снижение активности апоптоза клеток опухоли молочной железы, взятых из плазмы крови у пациенток, которым проводилась ингаляционная анестезия в комбинации с опиоидами в сравнении с группой в которой использовалась паравертебральная блокада в сочетании с седацией пропофолом [88, 94]. Кроме того, в нескольких ретроспективных исследованиях и мета-анализах было показано, что использование регионарной анестезии связано с улучшением выживаемости у онкологических пациентов по сравнению с применением общей анестезией в сочетании с опиоидами [74, 239, 203].

1.6 Методики регионарной анестезии, применяемые при операциях на передней поверхности грудной клетки

Для операций на передней поверхности грудной клетки используются различные методы регионарной анестезии: блокада межреберных нервов, паравертебральный блок, эпидуральная блокада, блокады плечевого сплетения, нейрофасциального пространства (грудных нервов, передней зубчатой мышцы,

мышцы, выпрямляющей позвоночник), шейного сплетения, селективная блокада надключичного нерва.

Сложность выбора метода регионарной анестезии заключается в особенностях иннервации области ниже ключицы. Данную область иннервируют шейное сплетение (надключичный нерв), плечевое сплетение (латеральный и медиальный грудные нервы) и вентральные ветви спинномозговых нервов (межреберные нервы). В настоящее время не вызывает сомнений, что выбор какого-то одного вида блокады представляется недостаточным для эффективного устранения боли, что зачастую требует одновременного применения нескольких методик или использование их модификаций с дополнением местной инфильтрационной анестезии. Это косвенно было подтверждено в работе T. Arasu et al. (2020), где сравнивая комбинацию блокады грудных нервов и блокады поперечной мышцы грудной клетки при имплантации ЭКС, получили в 2-3 раза более высокий уровень боли по ВАШ после процедуры в группе где выполнялась только блокада грудных нервов [80]. В работе P. Fusco et al. (2021), применивших комбинацию блокады грудных нервов и селективного блока надключичного нерва при имплантации порт-системы [78].

Блокада межреберных нервов, как правило выполняется на нескольких уровнях. [150]. Межреберные блокады следует сочетать с другими методиками если операция связана с миофасциальными болями, так как данный вид блокады не распространяется на нервы плечевого или шейного сплетения.

Выполнение эпидуральной блокады на уровне Th 3–5, наиболее распространено при операциях на грудной клетке. Также, как и блокада межреберных нервов, грудная эпидуральная блокада не блокирует ветви плечевого или шейного сплетения, что может стать причиной неадекватной периоперационной аналгезии.

Паравертебральный блок позволяет блокировать спинномозговые нервы грудного отдела при выходе их из межпозвонковых отверстий. Местный анестетик распространяется в паравертебральном пространстве на несколько уровней вверх и вниз, вдоль межреберья латерально, а также в контралатеральное

паравертебральное пространство и медиально в эпидуральное пространство [147]. Применение данной методики обычно приводит к ипсилатеральной блокаде соматических и симпатических нервов.

Выполнение блокады плечевого сплетения представляет особый интерес, поскольку, в зависимости от уровня выполнения блока, она позволяет воздействовать на латеральный и медиальный грудные нервы, а также торакодорсальный нерв, которые формируются из передних отделов верхнего пучка или латерального, медиального и заднего стволов плечевого сплетения. Таким образом, при использовании подключичного доступа ожидается, что данные нервы будут надежно заблокированы для проведения операций на груди. С другой стороны, при блокаде межлестничным доступом на уровне корешков C_{V-VII} можно было бы ожидать блокады этих нервов, однако из-за отсутствия влияния на корешки C_{VIII} и Th_I , развивается только частичный блок. Так G.E. Woodworth et al. (2017) [188] отмечают, что при подключичном блоке распространение местного анестетика вдоль грудной стенки возможно вызовет воздействие на латеральные кожные ветви межреберных нервов, но данный вид блока в настоящее время остается не достаточно изученным и требует дальнейших исследований [188].

Необходимость селективной блокады грудных нервов (БГН), без дополнительного распространения моторного блока на соседние нервные пучки привела к появлению блокады грудных нервов в нейрофасциальном пространстве между большой и малой грудными мышцами, позволяющей эффективно воздействовать на латеральный и медиальный грудные нервы. Чтобы дополнительно более эффективно воздействовать на межреберные нервы, авторы предложили модифицированную методику, при этом дополнительная инъекция местного анестетика выполнялась между малой грудной и передней зубчатой мышцей [54]. Целью дополнительного введения местного анестетика была попытка блокады трех отдельных групп нервов: латеральных кожных ветвей межреберных нервов, длинного грудного нерва и торакодорсального нерва. Установлено, что передние кожные ветви межреберных нервов не блокировались,

так как местный анестетик не проникал глубоко под переднюю зубчатую мышцу, а также наружные и внутренние межреберные мышцы, тем самым, не достигая межреберных нервов. Таким образом, было высказано предположение, что модификация БГН не окажет воздействия на сенсорную иннервацию медиальной поверхности груди.

R. Blanco et al. (2013) описали другой вариант блокады нервов нейрофасциального пространства груди – блокаду передней зубчатой мышцы, для обеспечения более обширного влияния на межреберные нервы [216]. Этот блок выполняется более дистально и латерально, над пятым ребром по средней подмышечной линии, что обеспечивает сенсорный блок дерматомов Th II-IX [89]. Подобно БГН и ее модифицированному варианту, в данном случае возникает блок только латеральных кожных ветвей межреберных нервов, что не позволяет добиться анестезии медиальной части груди. Остается неясным, проникает ли местный анестетик через переднюю зубчатую мышцу, наружные и внутренний межреберные мышцы, достигая межреберного нерва проксимальнее начала латеральной кожной ветви.

Не менее высоким анальгетическим потенциалом обладает блокада мышцы, выпрямляющей позвоночник. При этом местный анестетик вводится в плоскость между мышцей, выпрямляющей позвоночник и поперечным отростком. Было отмечено, что особенности распространения местного анестетика, включают блокаду вентральной и дорсальной ветвей корешков спинномозговых нервов [231, 146]. В анатомических исследованиях было обнаружено, что краситель распространяется через реберно-поперечное отверстие к дорсальной и вентральной ветвям спинномозгового нерва. Введенный краситель распространяется на 3-4 уровня выше и ниже точки инъекции. Так, например при блокаде на уровне Th 5, сенсорный блок развивается от Th2 до Th9 [238]. Отмечено, что при блокаде мышцы, выпрямляющей позвоночник сенсорный блок зачастую достигает средней ключичной линии [92].

Учитывая, что ни один из выше описанных блоков не обеспечивал анестезию медиальной части груди, стоит упомянуть блокаду передних кожных

ветвей межреберных нервов предложенную Р.А. de la Torre (2014), Р.А. Alfaro-de la Torre и М. Fajardo-Pérez (2015) [31, 87] как грудино-межреберный фасциальный блок. Блокада выполняется на два - три сантиметра латеральнее края грудины на уровне IV ребра. Местный анестетик вводится между большой грудной и наружной межреберной мышцами. Схожий подход описали Н. Ueshima и А. Kitamura (2015) [248], как блокаду поперечной мышцы грудной клетки. При этом виде блока выполняется введение местного анестетика между поперечной мышцей грудной клетки и внутренней межреберной мышцей [248]. Степень распространения местного анестетика и последующая анальгезия после этих блоков требуют дальнейшего изучения. Важно отметить, что ни одна из этих методик не воздействует на надключичные нервы, которые иннервируют верхнюю часть груди [207]. Таким образом, может быть целесообразным применение комбинации блокад для обеспечения качественной периперационной анестезии при различных хирургических вмешательствах [87].

Учитывая значимость ноцицептивной стимуляции в верхних отделах груди, при выполнении различных оперативных вмешательств в этой области целесообразным является применение блокады шейного сплетения и его ветвей. Шейное сплетение расположено в борозде между средней лестничной мышцей и длинной мышцей шеи под превертебральной фасцией [34]. Две нервные петли, образованные соединением вентральных ветвей спинномозговых нервов от С2 до С4, формируют четыре поверхностные сенсорные ветви: малый затылочный (С2, С3), большой ушной (С2, С3), поперечный шейный (С2, С3) и надключичный нервы (С3, С4). Существуют различные доступы к шейному сплетению, наиболее распространенным считается поверхностный доступ к шейному сплетению. Введение местного анестетика выполняется под задний край кивательной мышцы межфасциально [77, 182]. С развитием ультразвуковой навигации данный блок стали выполнять более точно [217]. По мнению J.S. Kim et al. (2018) [70], A. Thallaj et al. (2011) [229], J. Maybin et al. (2011) [250], S. Flores et al. (2016) [110], M.K. Ritchie et al. (2016) [254], блокаду шейного сплетения и его ветвей можно использовать для периперационной анальгезии при различных операциях на

голове и шее, в качестве адьювантной блокады плеча, ключицы, груди, а также при операциях на верхней части грудной стенки, в частности путем селективной блокады надключичного нерва.

1.6.1 Блокада нервов груди как метод периоперационной анальгезии

В 2011 году R. Blanco представил новый вид плоскостного блока – нейрофасциальную блокаду грудных нервов - PECS (pectoralis nerve) [53]. При этом происходит блокада медиальных (C8-Th1) и латеральных грудных (C5-C7) нервов, которые, хотя и считаются двигательными, имеют в своем составе как ноцицептивные, так и проприоцептивные волокна [162, 38]. Кроме того, по мнению F. Munshey et al. (2018) и P. Sansone et al. (2015), при данном виде обезболивания блокируются также межреберные нервы на уровне сегментов Th3 - Th6 [164, 103]. Стоит упомянуть, что все двигательные нервы грудной клетки имеют в своем составе постганглионарные волокна от шейных и грудных ганглиев, которые могут быть дополнительными проводниками болевых импульсов и участвовать в развитии послеоперационной нейропатической боли [106, 261]. Необходимо отметить, что в настоящее время существует четыре разновидности блокады грудных нервов (PECS1 medial, PECS 1 lateral, PECS 2, PECS Zero) (рисунок 1, рисунок 2) [240, 30], которые в свою очередь отличаются по технике исполнения, количеству блокируемых нервов и объему местного анестетика, необходимого для выполнения поставленной задачи.

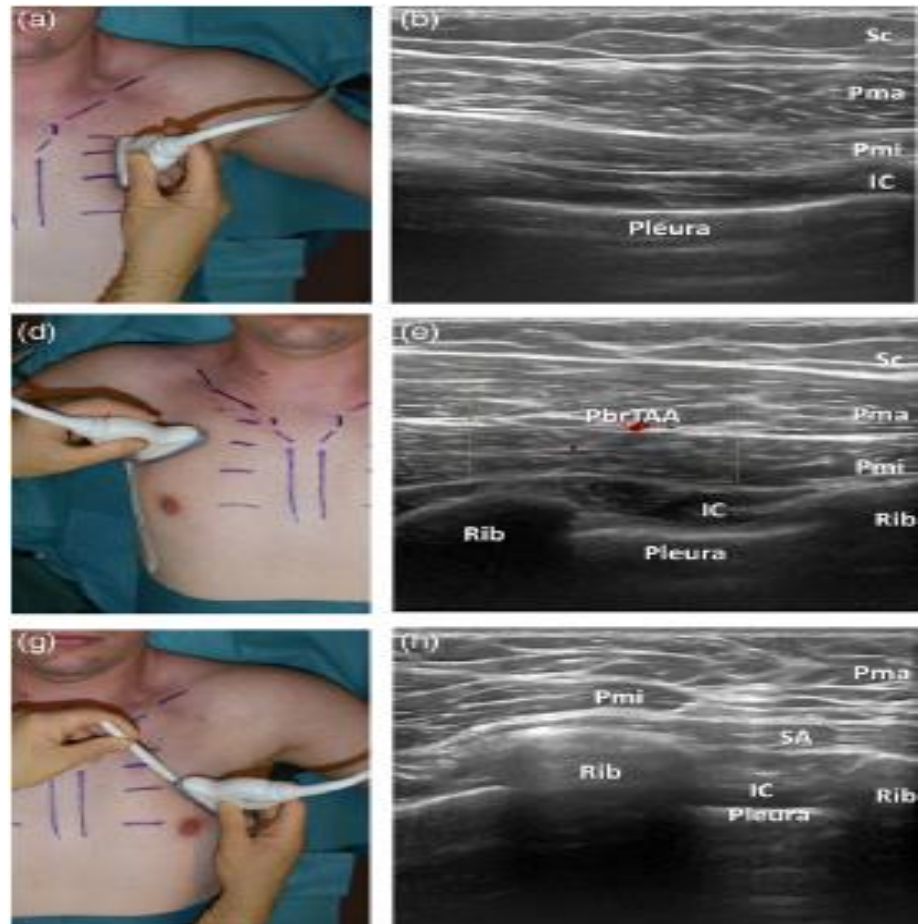


Рисунок 1 - Разновидности блокады грудных нервов.

Sc, Subcutaneous fat tissue (подкожная жировая клетчатка); Pma, Pectoralis major (большая грудная мышца); PbrTAA, Pectoral branch of thoracoacromial artery (пекторальная ветвь торакоакромиальной артерии); Pmi, Pectoralis minor (малая грудная мышца); IC, Intercostal muscle (межреберные мышцы). Адаптировано из Versyck B.et al. 2019 [240].

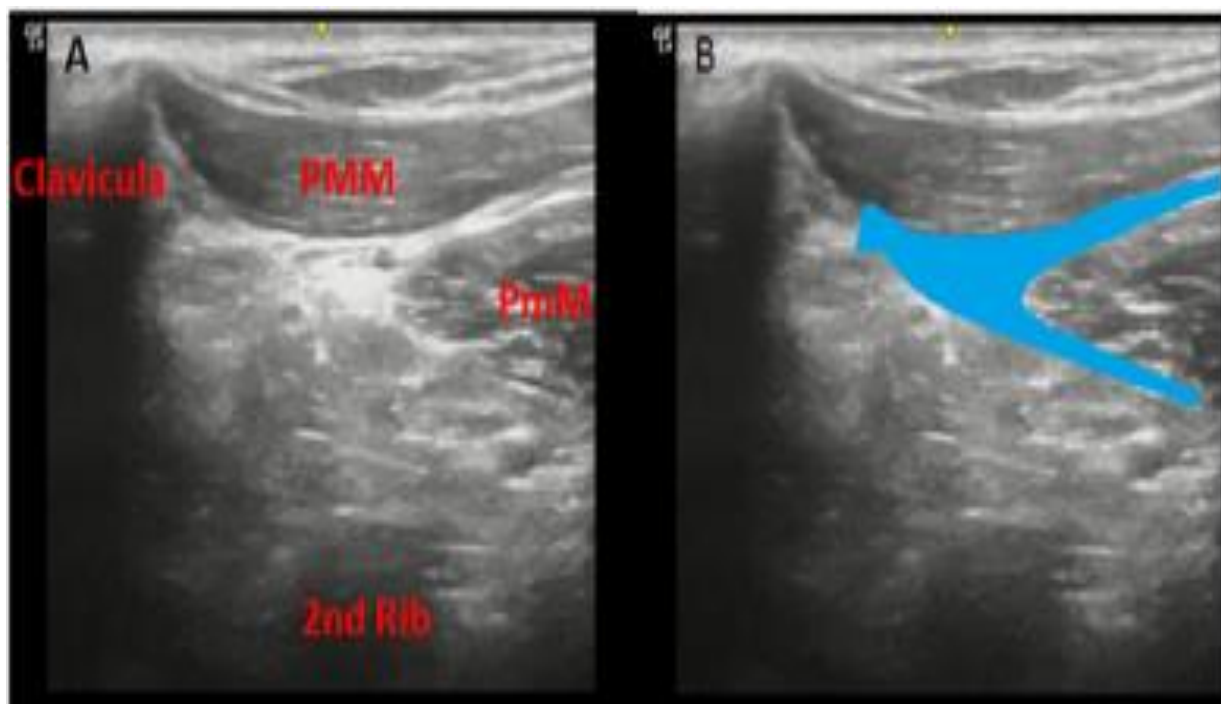


Рисунок 2 - Блокада грудных нервов – PECS – Zero.

PMM, Pectoralis major (большая грудная мышца); PmM, Pectoralis minor (малая грудная мышца); Clavicula (ключица); 2nd Rib (второе ребро). Адаптировано из Tulgar S. A et al. 2020 [30].

Основными показаниями для применения блокады грудных нервов (БГН) являются: имплантация протезов молочной железы, межмышечных протезов, внутривенных порт-систем, электрокардиостимуляторов, имплантируемых сердечных дефибрилляторов, передняя торакотомия, операции на передних и аксиллярных отделах плеча, мастэктомия, биопсия сторожевого узла, а также диссекция подмышечных лимфоузлов [197, 111, 81]. Применение БГН позволило, при относительно простой и безопасной технике исполнения, добиться качественного послеоперационного обезболивания при операциях на молочной железе. N. Hussain et al. (2019) отметили, что модифицированная блокада грудных нервов оказывает сопоставимое анальгетическое воздействие в сравнении с паравертебральной блокадой, это подтвердилось отсутствием различий в использовании опиоидов и показателях боли между группами пациентов, перенесших операцию по поводу рака молочной железы [187]. Схожие результаты эффективности блокады грудных нервов в сравнении с

паравертебральной блокадой, были получены при ее использовании в хирургии молочной железы, торакотомии, а также в пластической хирургии. Было отмечено, что суточное использование морфина и интенсивность боли после операции в группах не отличались и были значимо меньше при сравнении с системной анальгезией [49, 102, 260, 219]. В недавно проведенном мета-анализе А.А. Elshanbary et al. (2021) подтвердили полученные другими авторами результаты, сравнив блокаду грудных нервов с паравертебральным блоком, блокадой мышцы, выпрямляющей позвоночник и местной анестезией у пациентов, которым проводились оперативные вмешательства по поводу онкологии молочной железы [101]. Не меньшую эффективность продемонстрировало использование данной методики регионарной анестезии при имплантации внутривенных порт-систем, так М.Е. Ince et al. (2020), Ö. Pişkin et al. (2021), в своих исследованиях сделали вывод, что блокада грудных нервов проста в исполнении и обладает лучшими анальгетическими свойствами чем местная анестезия [38, 233]. Использование блокады грудных нервов для периоперационной анальгезии при имплантации ЭКС (электрокардиостимулятор) оказалось не менее эффективным, S. Bozyel et al. (2019), В.Н. Pai et al. (2019), В. Kaushal et al. (2019) отметили, что качество интраоперационной и послеоперационной анальгезии было лучше, когда применяли БГН [253, 185, 178]. Помимо этого, авторы обратили внимание, что использование регионарной методики существенно не увеличивало время проведения всей процедуры [253]. Обсуждая блокаду грудных нервов в ключе ее применения для имплантации порт-систем, стоит отметить, что поиск наиболее эффективных методик или их сочетания интенсивно продолжается не только в области регионарной анестезии. Известно, что ряд авторов исследует возможность применения музыки для установки центральных венозных или диализных катетеров [93], эффект виртуальной реальности на введение иглы Губера в порт-систему [234], гипноз [128], а также эффект массажа на периоперационную анальгезию при имплантации порт-системы [160]. Данные факты дополнительно свидетельствуют

об актуальности поиска эффективного метода периоперационной анальгезии для имплантации порт-систем.

1.6.2 Блокада надключичного нерва как метод периоперационной анальгезии

Другим методом регионарной анестезии, который возможно использовать при имплантации порт-систем, является селективная блокада надключичного нерва – СБНН (supraclavicular nerve (SCN)). Впервые данная методика под ультразвуковой навигацией была описана в 2011 году J. Maybin et al. [250]. Использование ультразвуковой навигации для выполнения блокад позволяет в режиме реального времени контролировать распространение анестетика к анатомическим структурам [22]. Целью данной методики было избежать дополнительной блокады диафрагмального нерва, что особенно актуально у пациентов с сопутствующей соматической патологией, а также в амбулаторной практике. Традиционно надключичный нерв блокировали за счет проксимального распространения раствора во время блокады плечевого сплетения межлестничным доступом, при операциях на плече и ключице [209, 143], однако методика проксимальной компрессии не позволяла надежно избежать сопутствующего блока диафрагмального нерва [256]. Известно, что селективная блокада надключичного нерва и верхнего ствола плечевого сплетения (SCUT-block) позволяет проводить операции на ключице без дополнительного обезболивания [215]. Выполняя данную комбинацию блоков, не вызывает сомнений, что анестезия кожи путем селективной блокады надключичного нерва является важным компонентом периоперационной анальгезии. Хотя и можно предположить, что анестезии кожи в области ключицы можно добиться путем применения местной инфильтрационной анестезии, все же большинство авторов предпочитают селективно блокировать надключичный нерв или всё шейное сплетение, так как при относительно простой технике блокады достигается более качественная анестезия с применением меньших объемов местных анестетиков, чем при местной инфильтрационной анестезии. Схожий подход возможно использовать и при имплантации порт-системы, уделяя большее внимание

кожным нервам. Также, учитывая область сенсорной анестезии при селективной блокаде надключичного нерва, ее можно эффективно использовать как средство контроля боли в периоперационном периоде при операциях в области ключицы и подключичной области (рисунок 3). По мнению автора методики J. Maybin et al (2011) для выполнения данной блокады требуется небольшое количество местного анестетика (2-3 мл), что позволяет снизить риск системной токсичности, сохранив эффективность анестезии. [250]. Аналогичную дозу при проведении данной блокады предлагают использовать и другие авторы, при этом объем местного анестетика варьирует от 1,5 до 5 мл [157, 78, 177, 223, 215, 257].



Рисунок 3 - Область сенсорной анестезии при блокаде надключичного нерва. Адаптировано из Maybin J. et al. 2011 [250].

В настоящее время в доступной литературе имеется лишь одно исследование, посвященное применению селективной блокады надключичного нерва при имплантации порт-системы [65]. Е.С. Çelebioğlu et al. (2022) [65],

значительно изменили методику, предложенную ранее J. Maybin et al. (2011) [250]. Обращало на себя внимание, что доза местного анестетика была значительно ниже в группе надключичного нерва чем в группе местной инфильтрационной анестезии, при этом было зарегистрировано достаточно большое количество непреднамеренных блокад диафрагмального, возвратного гортанного нервов и верхнего пучка плечевого сплетения. При выполнении блокады авторы ориентировались на переднюю лестничную мышцу, хотя общепринятым ориентиром является средняя лестничная мышца [250]. Объем используемого местного анестетика в исследовании составил 10 мл, что в 5 раз превышало рекомендуемый J. Maybin et al. [250]. Вполне вероятно, что непреднамеренный блок рядом расположенных нервов был связан с отличием применяемого метода от оригинала.

ГЛАВА 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В основе исследования результаты анализа качества, уровня обезболивания в раннем послеоперационном периоде у 93 пациентов, после установки внутривенной порт-системы, которым для анальгезии была использована блокада грудных нервов под контролем ультразвука в сочетании с ибупрофеном, селективная блокада надключичного нерва под контролем ультразвука в сочетании с ибупрофеном, а также местная инфильтрационная анестезия в сочетании с ибупрофеном в период с 2019 по 2021 гг.

2.1 Клиническая характеристика пациентов

Для проведения данного клинического исследования получено разрешение этического комитета СГМУ г. Архангельск №04/10-19 от 30.10.2019 года.

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

В первой группе, группа контроля для имплантации порт-системы была использована МИА 30 мл 0,5% ропивакаина, при необходимости осуществлялась дополнительная инфильтрация кожи 0,5% раствором ропивакаина.

Во второй группе, основная группа имплантации порт-системы проводилась методом БГН путем введения 15 мл 0,5% ропивакаина под контролем ультразвука, при необходимости осуществлялась дополнительная инфильтрация кожи 0,5% раствором ропивакаина.

В третьей группе, основная группа имплантации порт-системы проводилась методом СБНН 2 мл 0,5% ропивакаина под контролем ультразвука, при необходимости осуществлялась дополнительная инфильтрация кожи 0,5% раствором ропивакаина.

Исходя из доступных в настоящее время данных литературы, прием НПВП в том числе ибупрофена, может оказывать влияние на уровень IL-1 β , IL6 и СРБ, однако информация противоречива и во многом зависит от патологического состояния при котором использовали препарат, дозировки, а также длительности его применения [169, 151, 126, 125, 172, 29, 222, 170]. Убедительных данных о выраженном влиянии непродолжительного (1-3 дня) приема ибупрофена на уровень IL-1 β , IL-6 и СРБ в послеоперационном периоде у онкологических пациентов после имплантации порт-систем или связанных с процедурной болью, к настоящему моменту не найдено. Учитывая относительно меньший риск осложнений связанных с приемом НПВС (соотношение ингибирования ЦОГ1:ЦОГ2 - 2,5:1) [71, 270], а также качественную послеоперационную анальгезию [79, 35, 247], в качестве анальгетика был выбран ибупрофен. У пациентов отсутствовали противопоказания к назначению НПВП [158, 220]. В каждой группе с целью анальгезии в послеоперационном периоде назначался ибупрофен 1200 мг в сутки, в течении трех суток. Во всех группах осуществлялся учет дополнительного введенного местного анестетика, а также итоговый контроль приема НПВП после установки порт-системы.

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

Критерии включения в исследование:

- наличие показаний к установке порт – системы
- отсутствие психических нарушений
- возраст старше 18 лет
- отсутствие коагулопатии или системной антикоагулянтной терапии
- отсутствие изменений в месте имплантации порт - системы (осложнения после проведения лучевой терапии (лучевой дерматит, очаги инфекции, анатомическая деформации и т.д.))

- отсутствие аллергии на местные анестетики

Критерии исключения из исследования:

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

Значимых различий по длительности операции, состоянию пациентов не было. Дизайн исследования отражен на рисунке 4.

Дизайн исследования

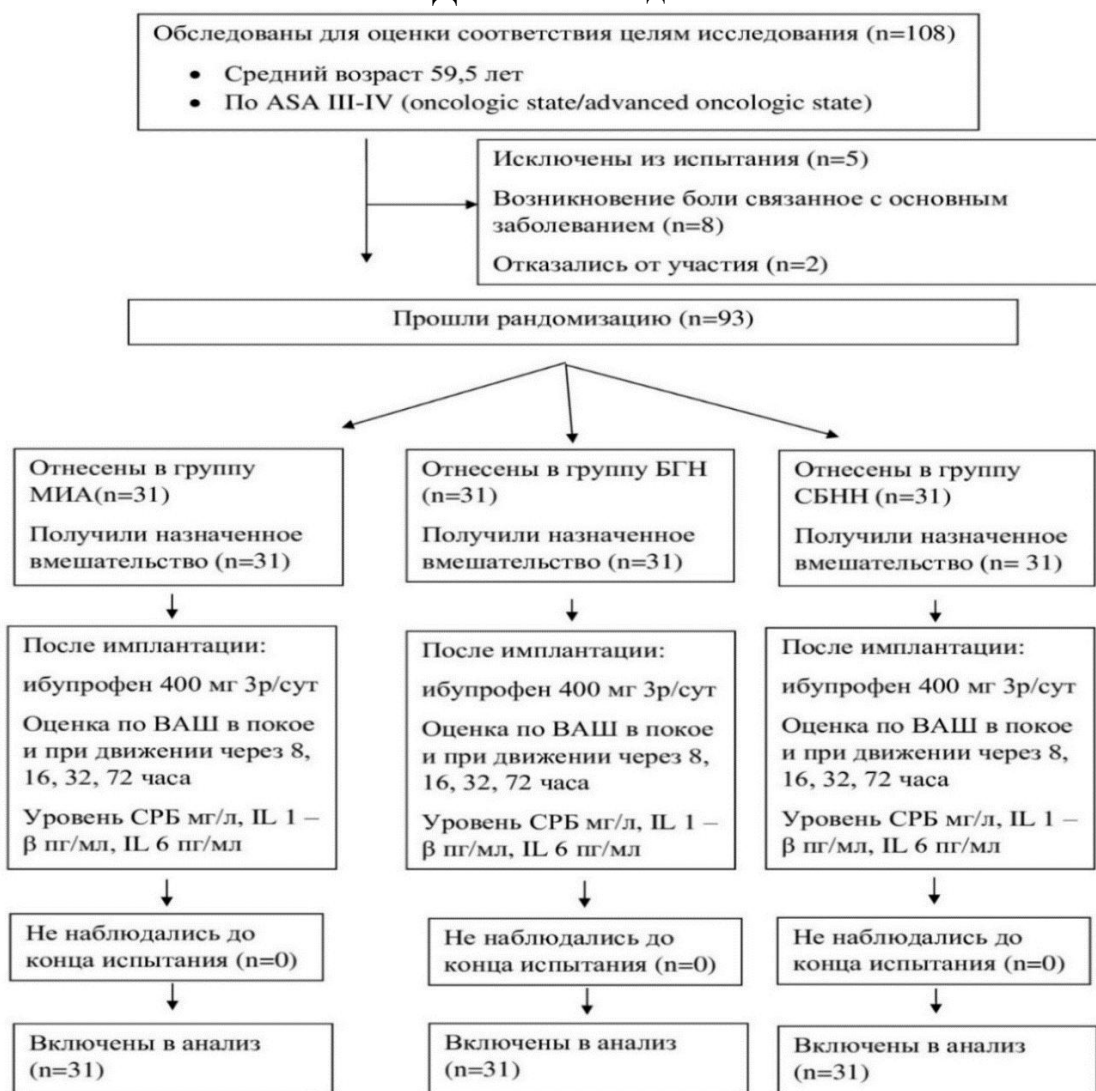


Рисунок 4 – Дизайн исследования.

Внутривенная порт-система имплантировалась пациентам обоего пола, средний возраст 59,3 года, по ASA III/IV [33], с различной локализацией, стадией опухолевого процесса [237] и применяемыми химиотерапевтическими препаратами (таблица 1, таблица 2, таблица 3, таблица 4, таблица 5). У пациентов, входящих в исследование, отсутствовали эндокринные заболевания (например, сахарный диабет), а также хронические болевые синдромы, не связанные с онкологическим заболеванием (например, постгерпетическая невралгия). Основным показанием к имплантации было проведение химиотерапии. Пациентам имплантировалась внутривенная порт-система Power Port™ isp M.R.I.™ Implantable Port, для узи навигации использовали УЗИ аппарат Mindray DC-N6 с линейным датчиком L12-4 (3-13 МГц).

Таблица 1 - Локализация опухолевого процесса

Локализация опухолевого процесса	Абс / %
ЖКТ	40/43
Молочная железа	16/17,2
Матка	12/12,9
Легкие	11/11,8
ЛОР	4/4,3
ЛФУ	3/3,2
Кожа	3/3,2
Предстательная железа	2/2,2
Почки	1/1,1
Печень	1/1,1

Таблица 2 - Стадия онкологического заболевания

Стадия онкологического заболевания	Абс/%
I	3/3,2
II	6/6,5
IIA	9/9,7
IIB	8/8,6
III	21/22,5
IIIA	13/14,1
IIIB	9/9,7
IIIC	1/1,1
IV	23/24,6

Таблица 3 - Химиотерапевтические препараты

Химиотерапия	Абс/%
бевацизумаб	2/2,2
гемцитабин+паклитаксел	2/2,2
гемцитабин+цисплатин	2/2,2
доксорубин+циклофосфамид	6/6,5
доцетаксел	4/4,2
доцетаксел+деносумаб	1/1,1
доцетаксел+трастузумаб	4/4,2
доцетаксел+цисплатин+фторурацил	10/10,8
доцетаксел+цисплатин+фторурацил	1/1,1
иринотекан+кальция олинат+фторурацил	1/1,1
кабзитаксел	1/1,1
капецитабин+оксалиплатин	7/7,5
метотрексат+винбластин+доксорубин+цисплатин	2/2,2
оксалиплатин+иринотекан+кальция фолинат+фторурацил	1/1,1
оксалиплатин+кальция фолинат+фторурацил	22/23,7
оксалиплатин+кальция фолинат+фторурацил+бевацизумаб	7/7,5
паклитаксел+карбоплатин	4/4,2
паклитаксел+цисплатин	1/1,1
пеметрексед+цисплатин	1/1,1
трастузумаб+золедроновая кислота	4/4,2
цисплатин+фторурацил	4/4,2
эрибулин	1/1,1
этопозид+цисплатин	5/5,4

Таблица 4 - Соотношение пациентов по возрасту, физическому статусу

	МИА (Me, pro 25; 75)	БГН (Me, pro 25; 75)	СБНН (Me, pro 25; 75)	p
Возраст	60 (53;64)	63 (57;68)	63 (54;69)	0, 267
ASA	3 (3;4)	4 (3;4)	3 (3;4)	0, 216

Таблица 5 - Соотношение пациентов по полу

	МИА (Абс./%)	БГН (Абс./%)	СБНН (Абс./%)
Мужчины	18/58	16/51,6	16/51,6
Женщины	13/42	15/48,4	15/48,4

2.2 Методики регионарной анестезии

Блокада грудных нервов осуществлялась под контролем ультразвука в качестве ориентира использовались большая и малая грудные мышцы, а также грудная ветвь торакоакромиальной артерии [240]. Блокада выполнялась в положении пациента на спине. После идентификации клювовидного отростка под УЗИ, выполнялась небольшая ротация датчика латерально, идентифицировали грудную ветвь торакоакромиальной артерии (рисунок 5). Правильное межфасциальное положение подтверждалось за счет гидродиссекции фасциальных листков между грудными мышцами. В качестве местного анестетика использовался ропивакаин объемом 15 мл - 0,5%.



Рисунок 5 - Блокада грудных нервов.

Pma, Pectoralis major (большая грудная мышца); TAA, thoracoacromial artery (торакоакромиальная артерия); Pmi, Pectoralis minor (малая грудная мышца); IC, Pleura (плевра); C, costa (ребро); пунктирная линия – направление движения иглы.

Селективная блокада надключичного нерва осуществлялась под контролем ультразвука. Блокада выполнялась в положении пациента на спине. Выполнялся поиск корешка C5, затем смещаясь краниально идентифицировалось шейное сплетение. Затем, сканируя каудально идентифицировали надключичный нерв, расположенный между средней лестничной мышцей и задней границей кивательной мышцы [250], (рисунок 6). Для дополнительного контроля положения иглы использовался нейростимулятор, импульс 0,3-0,4 мс, с частотой 1Hz, сила тока 0,3 – 1 мА [9]. В качестве местного анестетика вводился ропивакаин 2 мл – 0,5%.

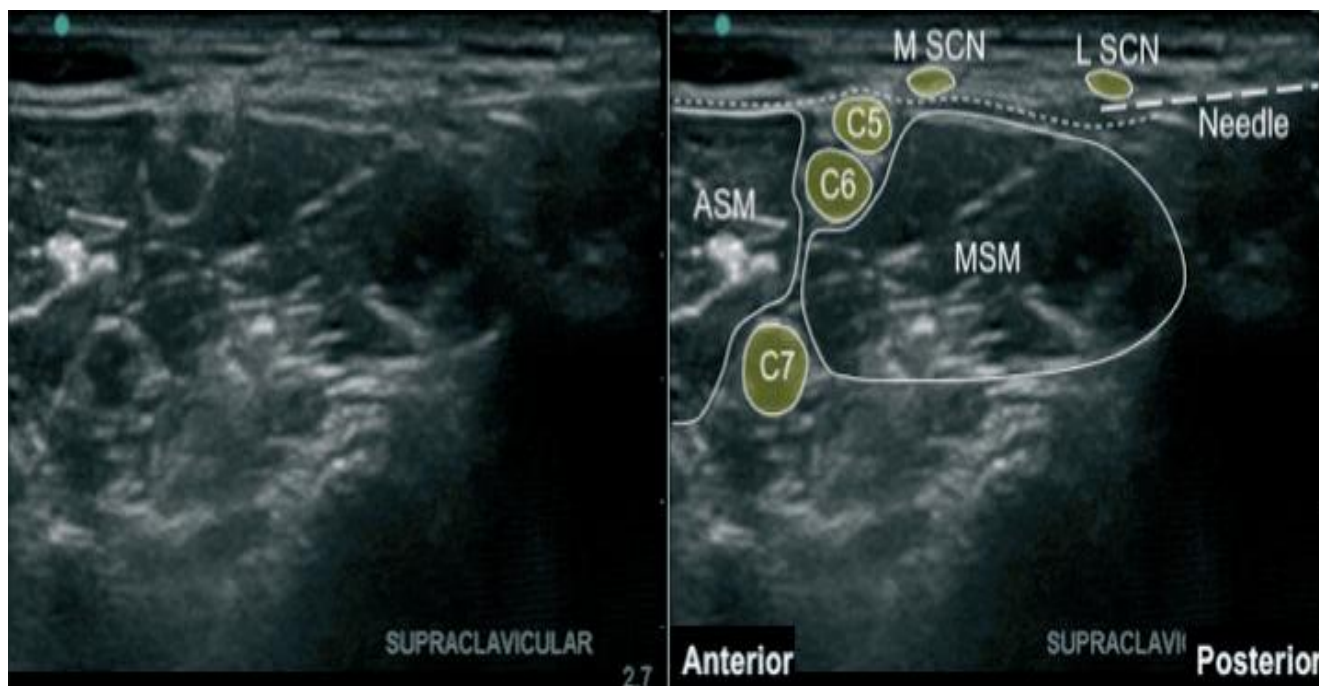


Рисунок 6 - Селективная блокада надключичного нерва.

ASM – anterior scalenus muscle (передняя лестничная мышца), MSM – middle scalenus muscle (средняя лестничная мышца), M SCN – medial supraclavicular nerve (медиальная ветвь надключичного нерва), L SCN – lateral supraclavicular nerve (латеральная ветвь надключичного нерва), C5-C7 – cervical nerve roots (шейные нервные корешки), needle (пунктирная линия) – направление движения иглы. Адаптировано из Maybin J. et al. 2011 [250].

2.3 Методы исследования

2.3.1 Общеклинические методы исследования

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

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

2.3.2 Методы лабораторного исследования

Оценка воспалительного ответа осуществлялась: до имплантации порт-системы, через одни и трое суток после имплантации:

- С – реактивный белок (СРБ) – количественное определение С - реактивного белка в сыворотке и плазме иммунотурбидиметрическим методом
- интерлейкина 1 – β (IL 1 – β) – метод основан трехстадийном «сэндвич» - варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к IL 1 – β .
- Интерлейкина - 6 (IL-6) - метод основан трехстадийном «сэндвич» - варианте твердофазного иммуноферментного анализа с применением моно- и поликлональных антител к IL-6.

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

2.3.3 Физиологические методы исследования

Оценка боли по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) (рисунок 9). Оценка интенсивности болевых ощущений в послеоперационном периоде проводилась на основе субъективного определения пациентом интенсивности боли по ВАШ на 100 мм линейке, где «0» нет боли, а «100» самая сильная боль.

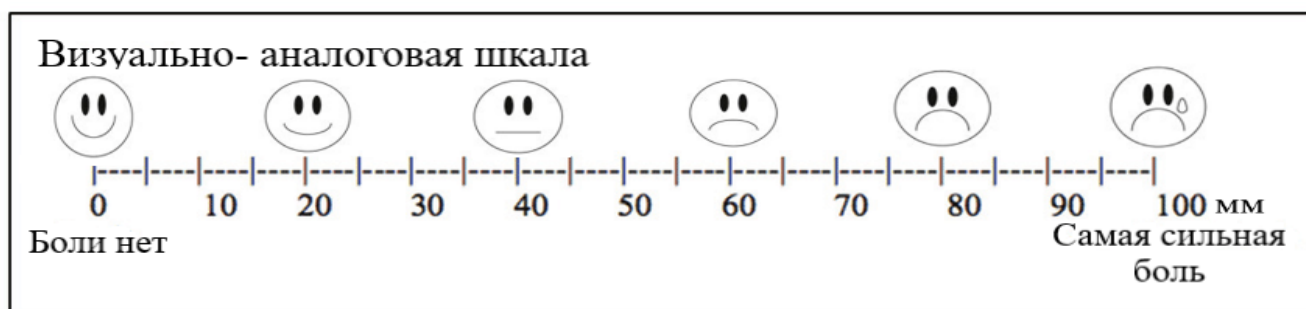


Рисунок 7 - Визуально-аналоговая шкала

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

2.3.4 Математическая обработка результатов исследования

Статистический анализ мощности был выполнен с использованием программы G*Power 3.1.9.7. На основании количества пациентов ($N=93$), включенных в исследование, для проведения сравнения трех групп. Размер эффекта (effect size – ES) = 0,4, что соответствует большому влиянию на основании критериев Cohen'a, с $\alpha=0,05$ и размером выборки по 31 пациенту в каждой группе. Апостериорный анализ мощности ($1-\beta$) составил = 0,93.

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Microsoft Exel 2020, IBM SPSS Statistics 26.0. Статистическая обработка строилась с учетом характера распределения полученных данных. Характер распределения полученных величин в рассматриваемых совокупностях, а также нормальность распределения количественных признаков определяли с помощью критерия Шапиро – Уилка [5, 6]. Описание количественных данных осуществляли с помощью медианы (Me) и квартилей. При нормальном распределении данных для сравнения между группами использовали метод ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ (англ. «One-way analysis of variances» – «One-way ANOVA»)) с поправкой Бонферони [7]. При распределении отличном от нормального использовали непараметрический аналог - критерий Краскела - Уоллиса, для попарного апостериорного сравнения использовали метод Манна – Уитни [7]. Сначала выполнялось сравнение групп 1 (МИА), группа 2 (БГН), группа 3 (СБНН), при получении статистически достоверной значимости между группами проводилось попарное сравнение групп между собой 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3 соответственно. Количественную оценку изучения связи между явлениями

проводили с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05.

ГЛАВА 3

ПРИМЕНЕНИЕ БЛОКАДЫ ГРУДНЫХ НЕРВОВ И СЕЛЕКТИВНОЙ БЛОКАДЫ НАДКЛЮЧИЧНОГО НЕРВА ПРИ ИМПЛАНТАЦИИ ВНУТРИВЕННОЙ ПОРТ-СИСТЕМЫ

3.1 Динамика оценки боли по визуально-аналоговой шкале

В результате проведенного анализа исследуемых групп были получены следующие результаты.

Предварительный анализ данных показал распределение отличное от нормального, поэтому были использован непараметрический дисперсионный анализ – критерий Краскела – Уоллиса. В результате межгруппового сравнения (таблица 6, таблица 7), выявлены существенные отличия через 8, 16, 32, 72 часа.

Периоды (часы)	Группы			Р
	МИА n=31 (Me, pro 25; 75)	БГН n=31 (Me, pro 25; 75)	СБНН n=31 (Me, pro 25; 75)	
8	40 (30;50)	20 (10;20)	10 (0;20)	0,001
16	40 (40;50)	20 (10;30)	20 (0;30)	0,001
32	30 (20;30)	10 (0;20)	10 (0;10)	0,001
72	20 (10;20)	0 (0;10)	0 (0;0)	0,001

Таблица 6 - Показатели ВАШ в покое в группах исследования

Межгрупповое сравнение проводилось с применением критерия Краскела - Уоллиса.

Таблица 7 - Показатели ВАШ при движении в группах исследования

Периоды (часы)	Группы			Р
	МИА n=31 (Me, pro 25; 75)	БГН n=31 (Me, pro 25; 75)	СБНН n=31 (Me, pro 25; 75)	
8	50 (30;60)	20 (10;30)	20 (0;20)	0,001
16	50 (40;60)	30 (20;40)	20 (10;30)	0,001
32	30 (30;40)	20 (10;20)	10 (0;20)	0,001
72	20 (10;20)	10 (0;10)	0 (0;10)	0,001

Межгрупповое сравнение проводилось с применением критерия Краскела - Уоллиса.

С учетом полученных данных проведено дальнейшее апостериорное сравнение с помощью критерия Манна - Уитни (таблица 8, таблица 9, рисунок 8, рисунок 9).

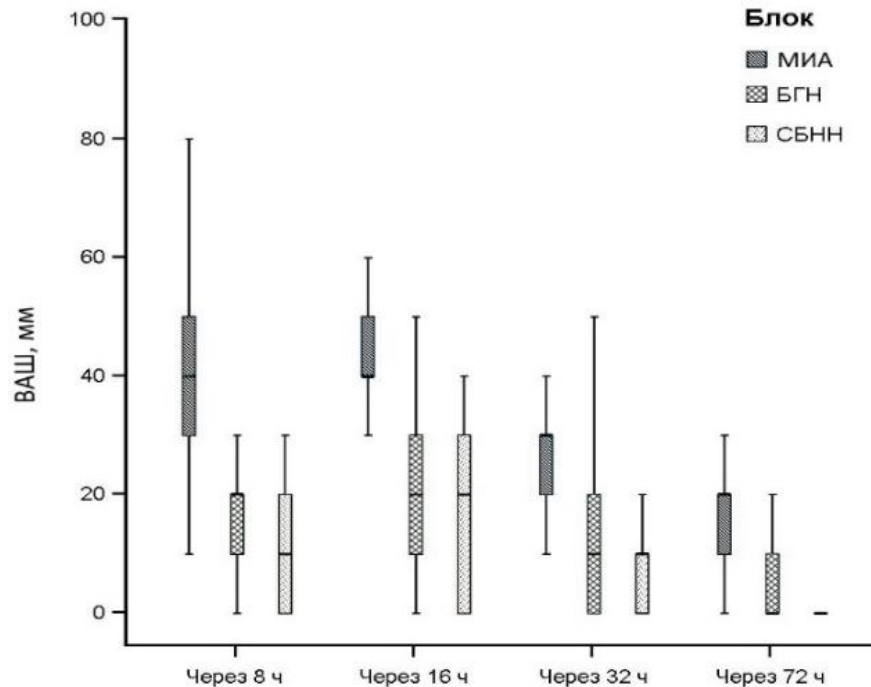


Рисунок 8 - Оценка уровня боли по ВАШ в покое

Сравнение проводилось с помощью анализа Манна-Уитни.

Таблица 8 - Оценка уровня боли по ВАШ в покое (мм)

Период (часы)	Группы			P (1-2)	P (1-3)	P (2-3)
	МИА n=31 (Me, pro 25; 75)	БГН n=31 (Me, pro 25; 75)	СБНН n=31 (Me, pro 25; 75)			
8	40 (30;50)	20 (10;20)	10 (0;20)	0,000	0,000	0,061
16	40 (40;50)	20 (10;30)	20 (0;30)	0,000	0,000	0,162
32	30 (20;30)	10 (0;20)	10 (0;10)	0,000	0,000	0,415
72	20 (10;20)	0 (0;10)	0 (0;0)	0,000	0,000	0,053

Сравнение проводилось с помощью анализа Манна-Уитни.

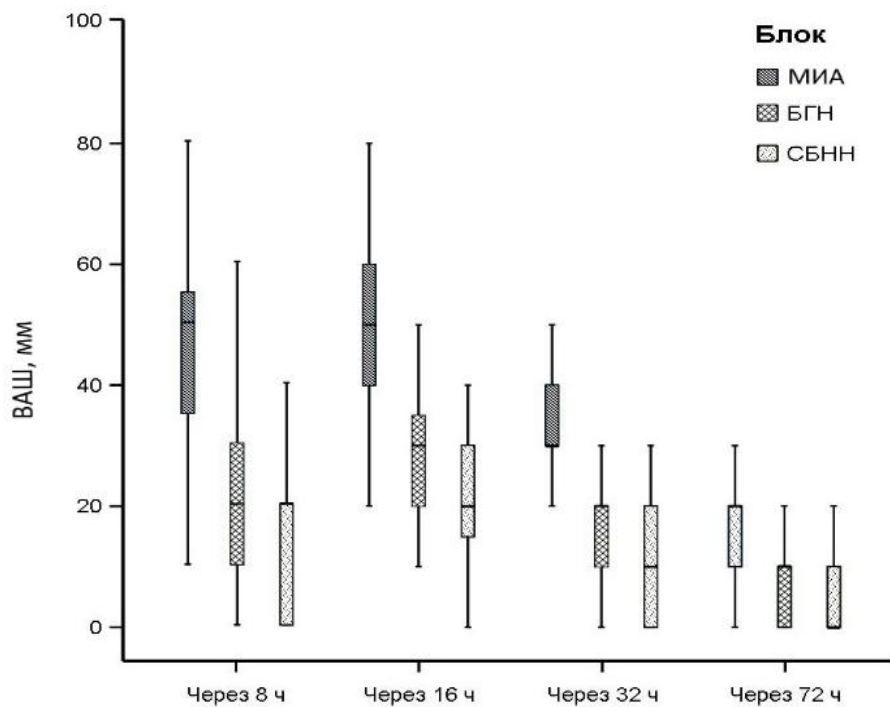


Рисунок 9 - Оценка уровня боли по ВАШ при движении

Сравнение проводилось с помощью анализа Манна-Уитни.

Таблица 9 - Оценка уровня боли по ВАШ при движении (мм)

Период (часы)	Группы			P (1-2)	P (1-3)	P (2-3)
	МИА n=31 (Me, pro 25; 75)	БГН n=31 (Me, pro 25; 75)	СБНН n=31 (Me, pro 25; 75)			
8	50 (30;60)	20 (10;30)	20 (0;20)	0,000	0,000	0,143
16	50 (40;60)	30 (20;40)	20 (10;30)	0,000	0,000	0,058
32	30 (30;40)	20 (10;20)	10 (0;20)	0,000	0,000	0,045
72	20 (10;20)	10 (0;10)	0 (0;10)	0,000	0,000	0,054

Сравнение проводилось с помощью анализа Манна-Уитни.

В группе I (МИА) интенсивность болевого синдрома по ВАШ в покое и при движении значительно превышала, тот же показатель в группах II (БГН) и III (СБНН) на всех контрольных точках: через 8, 16, 36 и 72 часов после имплантации ($p=0,001$). На основе полученных результатов было отмечено, что уровень боли был ниже на 20 мм на всех временных отрезках во II и III группах. Так же, обращало на себя внимание отсутствие значимых отличий при оценке

болевых ощущений между группами II (БГН) и III (СБНН) в тех же контрольных точках в покое ($p=0,061$, $p=0,162$, $p=0,415$, $p=0,053$), при движении ($p=0,143$, $p=0,058$, $p=0,045$, $p=0,054$) соответственно (таблица 8, таблица 9, рисунок 8, рисунок 9).

3.2 Оценка динамики ЧСС

При оценке показателей ЧСС до начала процедуры не было выявлено статистически значимых отличий внутри групп. Предварительный анализ данных показал нормальное распределение, поэтому были применены параметрические критерии, использован однофакторный дисперсионный анализ ANOVA.

Таблица 10 - ЧСС в группах исследования (уд/мин)

Период	Группы			p
	МИА n=31 (Ср., СО (стандартная отклонения))	БГН n=31 (Ср., СО (стандартное отклонение))	СБНН n=31 (Ср., СО (стандартное отклонение))	
До процедуры	84,8 (8,5)	82,9 (11,5)	84,3 (9,5)	0,743
Разрез кожи	93,8 (6,3)	90,4 (8,7)	80,7 (11,3)	0,0001
Формирование кармана	92,2 (7,4)	81,2 (8,6)	83,1 (9,8)	0,0001
Имплантация порта	86 (8,9)	77,5 (7,7)	84,1 (9,6)	0,001
Ушивание раны	79,8 (7,6)	79,1 (9,8)	81,1 (10,3)	0,708

Межгрупповое сравнение проводилось с помощью теста ANOVA.

В результате межгруппового сравнения (таблица 10), получено отсутствие отличий между группами в период: до процедуры ($p=743$) и на этапе ушивания раны ($p=708$); существенные отличия выявлены на этапах: разрез кожи ($p=0,0001$), формирование кармана ($p=0,0001$) и имплантации порта ($p=0,001$). После получения значимых межгрупповых различий (таблица 10), было выполнено попарное апостериорное сравнение групп с поправкой Бонферони (таблица 11).

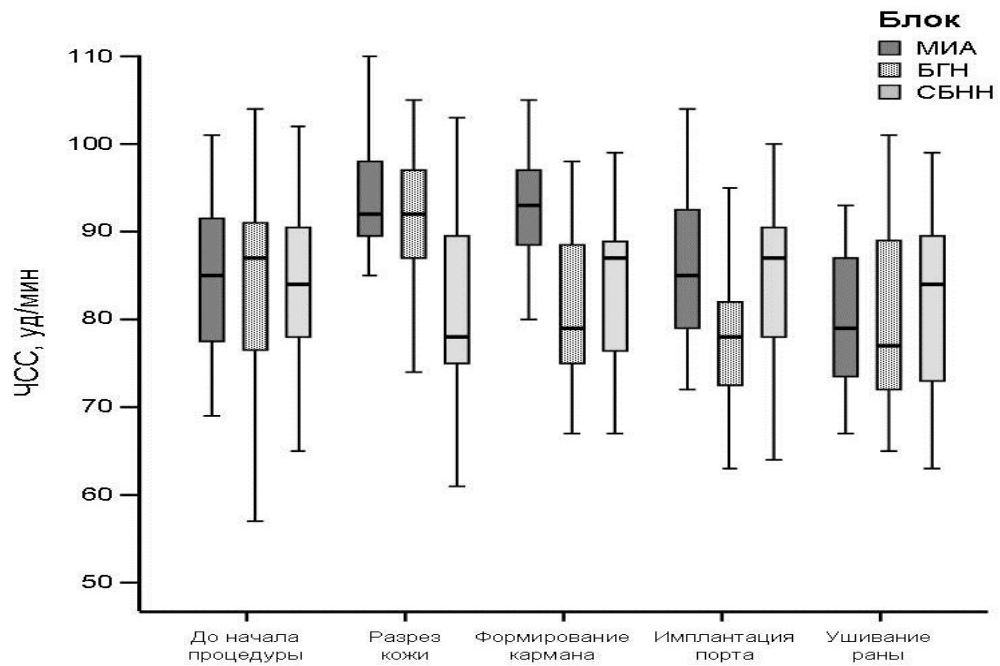


Рисунок 10 - Показатели ЧСС в группах исследования (уд/мин)

Межгрупповое сравнение проводилось с помощью теста ANOVA, с поправкой Бонферони.

Таблица 11 - Попарное межгрупповое сравнение ЧСС (уд/мин)

Период	Блок	Блок сравнения	Разность средних (РС)	Стандартная ошибка (СО)	P
До процедуры	МИА	БГН	1,9	2,53	1,000
		СБНН	0,58	2,53	1,000
	БГН	СБНН	1,32	2,53	1,000
Разрез кожи	МИА	БГН	3,42	2,27	0,411
		СБНН	13,12	2,27	0,0001
	БГН	СБНН	9,67	2,27	0,0001
Формирование кармана	МИА	БГН	11,0	2,21	0,0001
		СБНН	9,11	2,21	0,001
	БГН	СБНН	1,9	2,21	1,00
Имплантация порта	МИА	БГН	8,48	2,23	0,001
		СБНН	2,03	2,23	1,00
	БГН	СБНН	6,45	2,23	0,14
Ушивание раны	МИА	БГН	0,77	2,38	1,00
		СБНН	1,19	2,38	1,00
	БГН	СБНН	1,98	2,38	1,00

Апостериорные сравнения с поправкой Бонферони.

В группе СБНН реакция ЧСС была значимо меньше на этапе разреза кожи, чем в группах БГН и МИА, 80,7 ($\pm 11,3$), 90,4 ($\pm 8,7$) и 93,8 ($\pm 6,3$) уд/мин соответственно ($p=0,0001$) (таблица 10, таблица 11, рисунок 10). При формировании кармана повышение ЧСС достоверно отличалась в группе МИА в сравнении с БГН и СБНН 92,2 ($\pm 7,4$) и 81,2 ($\pm 8,6$), 83,1 ($\pm 9,8$) уд/мин ($p=0,0001$) (таблица 8, таблица 9, рисунок 12). Динамика ЧСС существенно отличалась при имплантации порта в группе БГН в сравнении с группами МИА и СБНН 77,5 ($\pm 7,7$) и 86 ($\pm 8,9$), 84,1 ($\pm 9,6$) уд/мин соответственно ($p=0,001$).

3.3 Оценка динамики срАД

Предварительный анализ данных показал распределение отличное от нормального, поэтому были использован непараметрический дисперсионный анализ – критерий Краскела – Уоллиса.

Таблица 12 - Показатели срАД в группах исследования (мм.рт.ст.)

Период	Группы			Р
	МИА n=31 (Me, pro 25; 75)	БГН n=31 (Me, pro 25; 75)	СБНН n=31 (Me, pro 25; 75)	
До процедуры	98 (95;103)	97 (93;103)	98 (93;101)	0,922
Разрез кожи	110 (104;115)	102 (98;110)	97 (93;102)	0,001
Формирование кармана	105 (99;107)	100 (95;103)	98 (93;100)	0,002
Имплантация порта	99(95;104)	97(95;100)	98(95;100)	0,434
Ушивание раны	99(94;100)	95(93;99)	97(93;102)	0,232

Межгрупповое сравнение проводилось с применением критерия Краскела – Уоллиса.

В результате межгруппового сравнения (таблица 12), получено отсутствие отличий между группами до процедуры ($p=0,922$), имплантация порта ($p=0,434$), ушивание раны ($p=0,232$); существенные отличия на этапах: разрез кожи ($p=0,001$), формирование кармана ($p=0,002$). С учетом полученных данных проведено дальнейшее апостериорное сравнение с помощью критерия Манна – Уитни (таблица 13, рисунок 11).

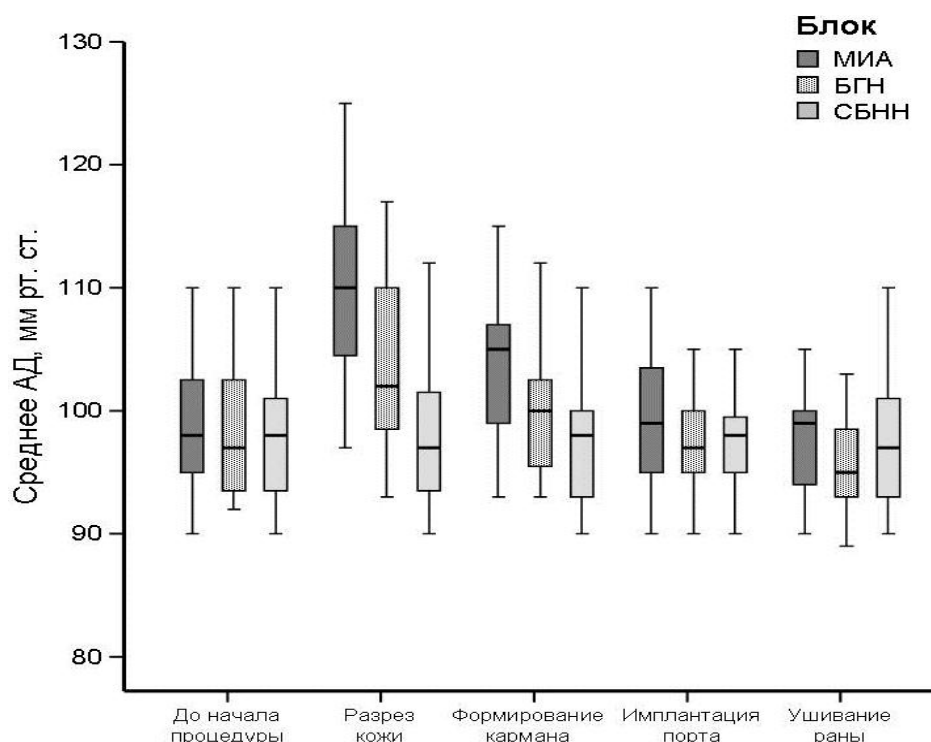


Рисунок 11 – срАД в группах исследования (мм.рт.ст.)
Сравнение проводилось с помощью анализа Манна-Уитни.

Таблица 13 - Попарное межгрупповое сравнение показателей срАД (мм.рт.ст.)

Период	Группы			P (1-2)	P (1-3)	P (2-3)
	МИА n=31 (Me, pro 25; 75)	БГН n=31 (Me, pro 25; 75)	СБНН n=31 (Me, pro 25; 75)			
До процедуры	98 (95;103)	97 (93;103)	98 (93;101)	0,708	0,761	0,915
Разрез кожи	110 (104;115)	102 (98;110)	97 (93;102)	0,005	0,001	0,003
Формировани е кармана	105 (99;107)	100 (95;103)	98 (93;100)	0,016	0,001	0,119
Имплантация порта	99(95;104)	97(95;100)	98(95;100)	0,211	0,347	0,837
Ушивание раны	99(94;100)	95(93;99)	97(93;102)	0,87	0,707	0,253

Сравнение проводилось с помощью анализа Манна-Уитни.

Наиболее значимые изменение срАД наблюдались на этапе разреза кожи при сравнении групп МИА и СБНН 110 (104;115) и 97 (93;102) мм.рт.ст. ($p=0,001$), а также БГН и СБНН 102 (98;110) и 97 (93;102) мм.рт.ст. ($p=0,003$), чем сравнения групп МИА и БГН 110 (104;115) и 102 (98;110) мм.рт.ст. ($p=0,005$) соответственно (таблица 13). При формировании кармана колебания срАД были выявлены при

сравнении групп МИА и БГН 105 (99;107) и 100 (95;103) мм.рт.ст. ($p=0,016$), а также МИА и СБНН 105 (99;107) и 98 (93;100) мм.рт.ст. ($p=0,001$) (таблица 13, рисунок 11).

3.4 Динамика уровня С – реактивного белка

При оценке показателей СРБ до начала процедуры не было выявлено статистически значимых межгрупповых отличий. Предварительный анализ данных показал нормальное распределение, поэтому были применены параметрические критерии, использован однофакторный дисперсионный анализ ANOVA.

Таблица 14 - Уровень СРБ в группах исследования (мг/л)

Период	Группы			Р
	МИА n=31 (Ср., СО (стандартное отклонение)	БГН n=31 (Ср., СО (стандартное отклонение)	СБНН n=31 (Ср., СО (стандартное отклонение)	
До процедуры	5,15 (1,56)	4,37 (1,97)	4,12 (2,07)	0,087
Через 1 сутки	8,05 (2,98)	5,45 (2,16)	4,97 (2,59)	0,0001
Через 3 суток	6,22 (2,3)	5,05 (2,61)	4,18 (1,98)	0,004

Межгрупповое сравнение проводилось с помощью теста ANOVA.

После получения значимых межгрупповых различий (таблица 14), было выполнено попарное апостериорное сравнение групп с поправкой Бонферони (таблица 15, рисунок 12).

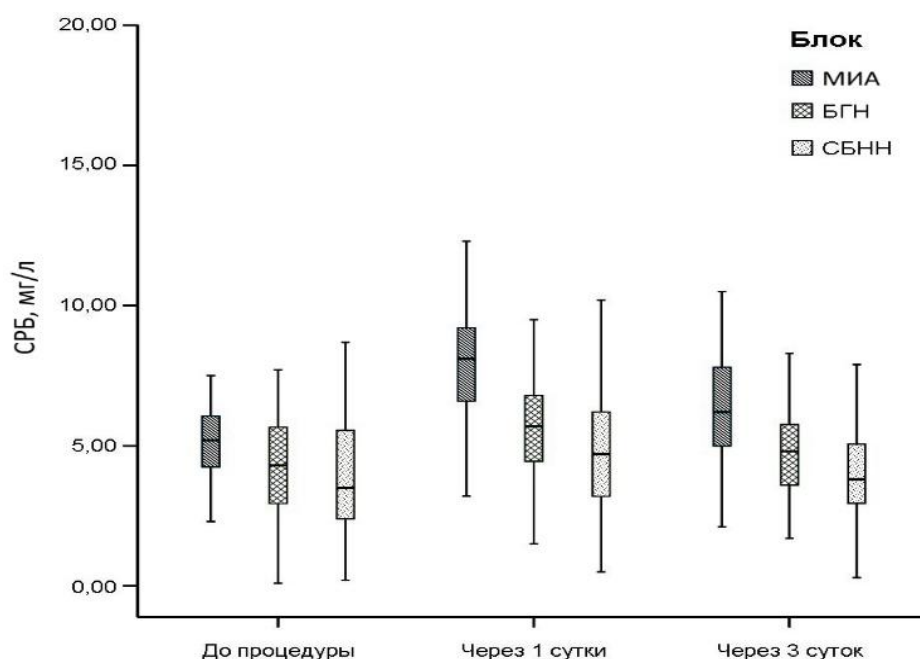


Рисунок 12 - Уровень СРБ в группах исследования (мг/л)

Межгрупповое сравнение проводилось с помощью теста ANOVA, с поправкой Бонферони.

В группе МИА рост уровня СРБ через сутки после установки порт - системы был значительно выше, чем в группах БГН и СБНН ($p=0,000$) (рисунок 12). На третьи сутки статистически значимые различия в уровне СРБ между указанными группами сохранялись ($p=0,004$). Обращает внимание, что уровень СРБ в группе МИА значимо превышал референсные значения ($8,05 \pm 2,98$ мг/л) в первые сутки после операции, в отличие от групп БГН и СБНН ($5,45 \pm 2,16$ и $4,97 \pm 2,59$ соответственно). В группах БГН и СБНН повышение уровня СРБ через сутки после операции не было статистически значимым. У 8 пациентов в группе МИА уровень СРБ превышал 10 мг/л, что свидетельствует о клинически значимом воспалительном состоянии [165].

Таблица 15 - Попарное межгрупповое сравнение уровня СРБ (мг/л)

Период	Блок	Блок сравнения	Разность средних (РС)	Стандартная ошибка (СО)	P
До процедуры	МИА	БГН	0,77	0,47	0,329
		СБНН	1,02	0,47	0,103
	БГН	СБНН	0,25	0,47	1,00
Через 1 сутки	МИА	БГН	2,6	0,66	0,000
		СБНН	3,08	0,66	0,00
	БГН	СБНН	0,48	0,66	1,00
Через 3 суток	МИА	БГН	1,16	0,59	0,152
		СБНН	2,03	0,59	0,003
	БГН	СБНН	0,87	0,59	0,43

Апостериорные сравнения с поправкой Бонферони ($p<0,05$).

Попарные межгрупповые сравнения показали, что не было статистически значимой разницы в уровнях СРБ между группами БГН и СБНН ($p>0,05$), что свидетельствует о сходном влиянии на воспалительный стресс-ответ данных регионарных методов (таблица 15).

3.5 Динамика уровня интерлейкина - 1 β

В группе IL-1 β распределение данных было отлично от нормального, поэтому был использован непараметрический дисперсионный анализ – критерий Краскела – Уоллиса. В результате межгруппового сравнения, получено отсутствие отличий между группами до процедуры ($p=0,208$), существенные отличия через 1 сутки после процедуры ($p=0,021$) и отсутствие отличий между группами на 3 сутки после процедуры ($p=0,396$) (таблица 16).

Таблица 16 - Уровень IL-1 β в группах исследования (пг/мл)

Период	Группы			p
	МИА n=31 (Me, pro 25; 75)	БГН n=31 (Me, pro 25; 75)	СБНН n=31 (Me, pro 25; 75)	
До процедуры	1,5 (1,15;2,63)	1,83 (1,52;3,16)	1,2 (0,88;2,1)	0,208
Через 1 сутки	2,2 (2,31;4,45)	2,56 (1,95;3,77)	1,16 (1,1;2,15)	0,021
Через 3 суток	0,95 (0,94;2,75)	1,6 (1,29;2,89)	1,26 (0,85;1,81)	0,396

Межгрупповое сравнение проводилось с применением критерия Краскела - Уоллиса.

С учетом полученных данных проведено дальнейшее попарное межгрупповое сравнение. Попарное межгрупповое сравнение уровня IL-1 β проведено с помощью анализа Манна-Уитни.

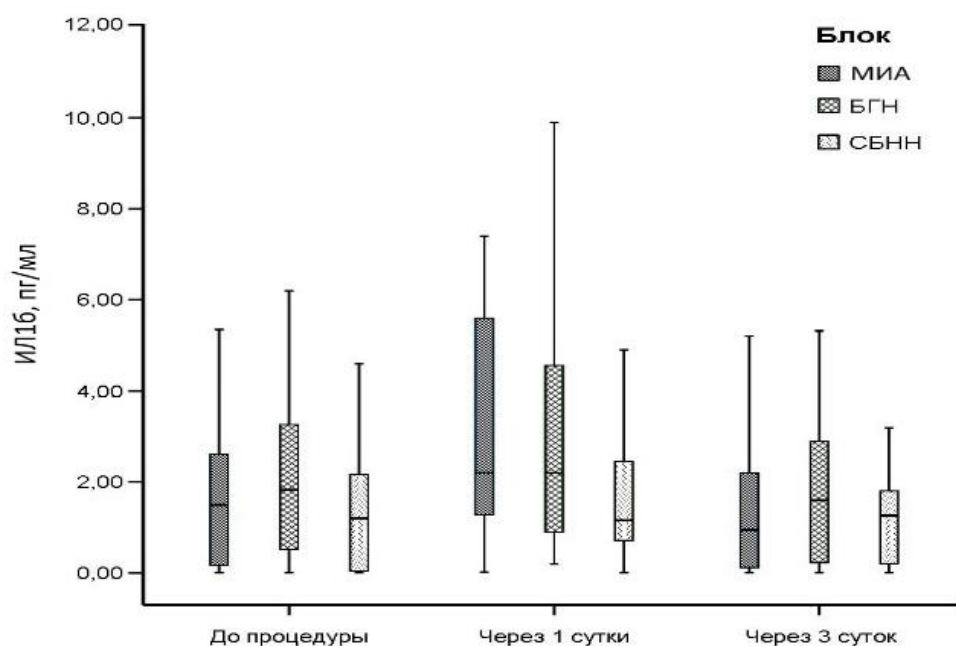


Рисунок 13 - IL 1- β в группах исследования (пг/мл)

Сравнение проводилось с помощью анализа Манна-Уитни.

При сравнении показателей IL-1 β в группах I (МИА) и II (БГН) в каждом контрольном периоде достоверных отличий не обнаружено: до процедуры $p=0,367$, через 1 сутки $p=0,573$, через 3 суток $p=0,345$. Значительные отличия между группами I (МИА) и III (СБНН) выявлены через 1 сутки после имплантации, уровень IL-1 β группе I (МИА) составил $Me (pro 25; 75) = 2,2 (2,31;4,45)$ и III (СБНН) $Me (pro 25; 75) = 1,16 (1,1;2,15)$ ($p=0,011$). Также значимые отличия между группами II (БГН) и III (СБНН) выявлены через 1 сутки после имплантации, уровень IL-1 β группе II (БГН) составил $Me (pro 25; 75) = 2,56 (1,95;3,77)$ и III (СБНН) $Me (pro 25; 75) = 1,16 (1,1;2,15)$ ($p=0,03$). На 3 сутки между группами I (МИА) и III (СБНН) не было выявлено значимых отличий ($p=0,866$), отличий не было обнаружено и между II (БГН) и III (СБНН) группами ($p=0,172$), (таблица 17, рисунок 13).

Таблица 17 - Попарное межгрупповое сравнение уровня IL-1 β (пг/мл)

Период	Группы			P(1-2)	P(1-3)	P(2-3)
	МИА n=31 (Me, pro 25; 75)	БГН n=31 (Me, pro 25; 75)	СБНН n=31 (Me, pro 25; 75)			
До процедуры	1,5 (1,15;2,63)	1,83 (1,52;3,16)	1,2 (0,88;2,1)	0,367	0,397	0,076
Через 1 сутки	2,2 (2,31;4,45)	2,56 (1,95;3,77)	1,16 (1,1;2,15)	0,573	0,011	0,03
Через 3 суток	0,95 (0,94;2,75)	1,6 (1,29;2,89)	1,26 (0,85;1,81)	0,345	0,866	0,172

Сравнение проводилось с помощью анализа Манна-Уитни.

Попарное межгрупповое сравнение не выявило достоверных различий уровней IL-1 β между группами I (МИА) и II (БГН) в каждом контрольном периоде ($p>0,05$).

3.6 Динамика уровня интерлейкина - 6

В группе IL-6 распределение данных было отлично от нормального, поэтому был использован непараметрический дисперсионный анализ – критерий Краскела – Уоллиса. В результате межгруппового сравнения, получено отсутствие отличий между группами до процедуры ($p=0,117$), существенные

отличия через 1 и 3 суток после процедуры ($p=0,007$) и ($p=0,039$) соответственно (таблица 18).

Таблица 18 - Уровень IL-6 в группах исследования (пг/мл)

Период	Группы			p
	МИА n=31 (Me, pro 25; 75)	БГН n=31 (Me, pro 25; 75)	СБНН n=31 (Me, pro 25; 75)	
До процедуры	4,3 (3,65;5,1)	3,9 (3,5;4,45)	3,98 (3,5;4,3)	0,117
Через 1 сутки	5,5 (4,25;6,5)	3,4 (1,5;6,25)	3,2 (2,32;5,3)	0,007
Через 3 суток	4,54 (3,44;6,1)	2,8 (1,0;5,21)	2,2 (1,24;4,1)	0,039

Межгрупповое сравнение проводилось с применением критерия Краскела - Уоллиса.

С учетом полученных данных проведено дальнейшее попарное межгрупповое сравнение. Попарное межгрупповое сравнение уровня IL-6 проведено с помощью анализа Манна-Уитни.

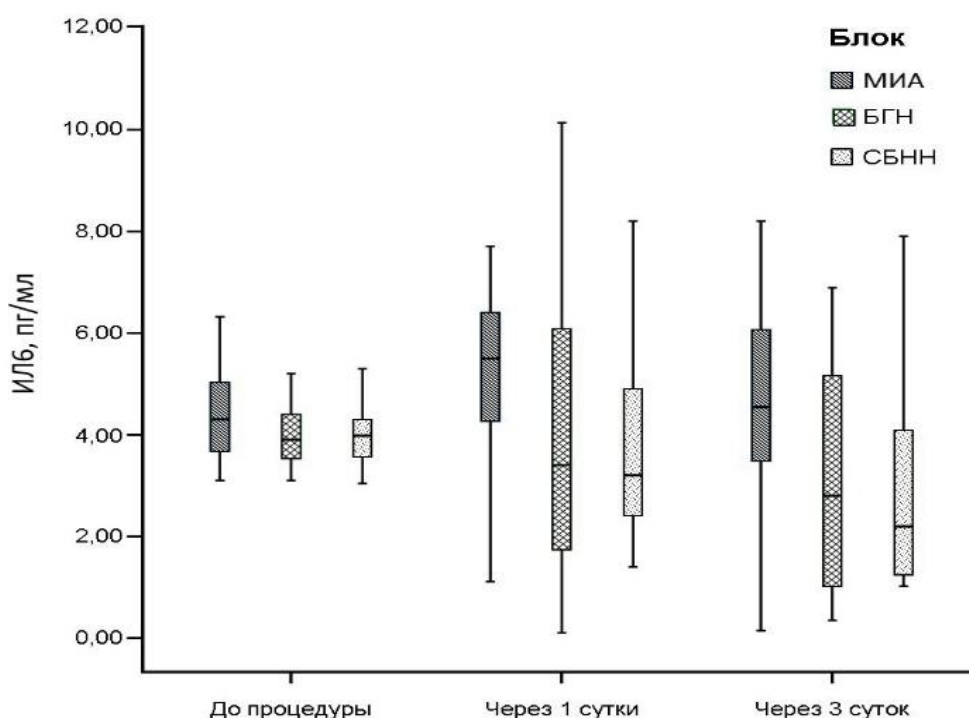


Рисунок 14 - Уровень IL-6 в группах исследования (пг/мл)

Сравнение проводилось с помощью анализа Манна-Уитни.

Были получены существенные различия показателей уровня IL-6 группах I (МИА) и II (БГН) через сутки после операции 5,5 (4,25;6,5) и 3,4 (1,5;6,25) пг/мл соответственно, а также на третьи сутки 4,54 (3,44;6,1) и 2,8 (1,0;5,21) пг/мл

($p < 0,05$) (рисунок 14). Наиболее статистически значимые различия в уровнях IL-6 через сутки и через трое суток после операции получен между группами МИА и СБНН - 5,5 (4,25;6,5) и 3,2 (2,32;5,3) пг/мл соответственно, а также на третьи сутки 4,54 (3,44;6,1) и 2,2 (1,24;4,1) соответственно (таблица 18).

Таблица 19 - Попарное межгрупповое сравнение уровня IL-6 (пг/мл)

Период	Группы			P(1-2)	P(1-3)	P(2-3)
	МИА n=31 (Me, pro 25; 75)	БГН n=31 (Me, pro 25; 75)	СБНН n=31 (Me, pro 25; 75)			
До процедуры	4,3 (3,65;5,1)	3,9 (3,5;4,45)	3,98 (3,5;4,3)	0,054	0,106	0,805
Через 1 сутки	5,5 (4,25;6,5)	3,4 (1,5;6,25)	3,2 (2,32;5,3)	0,019	0,002	0,751
Через 3 суток	4,54 (3,44;6,1)	2,8 (1,0;5,21)	2,2 (1,24;4,1)	0,05	0,015	0,899

Сравнение проводилось с помощью анализа Манна-Уитни.

В результате попарного межгруппового сравнения не получено статистически значимой разницы между группами БГН и СБНН. Представляет интерес тот факт, что в группе, где использовалась регионарная блокада надключичного нерва уровень IL-6 снизился в 2 раза на третьи сутки после имплантации по сравнению с исходными значениями (таблица 19).

3.7 Корреляция между динамикой уровня боли и уровнем лабораторных показателей

Таблица 20 - Корреляция Спирмена между динамикой уровня боли и уровнями СРБ, IL-6 и IL-1 β в исследуемых группах

		IL1 β день 1	IL1 β разни ца день 1 – до опер	IL1 β разни ца день 3– день	IL6 до опер	IL6 день 1	IL6 день 3	IL6 разни ца день 1 – до опер	IL6 разни ца день 3– до опер	CRP до опер	CRP день 1	CRP день 3	CRP разни ца день 1 – до опер
ВАШ движ 8ч	Коэфк орр	0,219	0,322	-0,234	0,198	0,321	0,301	0,338	0,300	0,101	0,250	0,218	0,341
	<i>p</i>	0,035	0,002	0,024	0,058	0,002	0,003	0,001	0,003	0,337	0,016	0,036	0,001
ВАШ движ 16ч	Коэф корр	0,281	0,356	-0,397	0,278	0,476	0,423	0,486	0,420	0,246	0,383	0,330	0,416
	<i>p</i>	0,006	0,000	0,000	0,007	0,000	0,000	0,000	0,000	0,018	0,000	0,001	0,000
ВАШ движ 32ч	Коэфк орр	0,276	0,326	-0,290	0,377	0,468	0,355	0,423	0,304	0,218	0,316	0,333	0,333
	<i>p</i>	0,007	0,001	0,005	0,000	0,000	0,000	0,000	0,003	0,036	0,002	0,001	0,001
ВАШ движ 72ч	Коэф корр	0,308	0,346	-0,280	0,381	0,542	0,425	0,511	0,377	0,227	0,296	0,359	0,302
	<i>p</i>	0,003	0,001	0,007	0,000	0,000	0,000	0,000	0,000	0,028	0,004	0,000	0,003

Продолжение таблицы 20

		IL1b день 1	IL1b разни ца день 1 – до опер	IL1b разни ца день 3– день	IL6 до опер	IL6 день 1	IL6 день 3	IL6 разни ца день 1 – до опер	IL6 разни ца день 3– до опер	CRP до опер	CRP день 1	CRP день 3	CRP разни ца день 1 – до опер
ВАШ пок 8ч	Коэф корр	0,175	0,294	-0,220	0,162	0,257	0,242	0,263	0,241	0,189	0,328	0,339	0,392
	<i>p</i>	0,093	0,004	0,034	0,121	0,013	0,019	0,011	0,02	0,069	0,001	0,001	0,000
ВАШ пок 16ч	Коэфк оррел	0,281	0,375	-0,391	0,168	0,332	0,305	0,329	0,303	0,295	0,420	0,390	0,425
	<i>p</i>	0,006	0,000	0,000	0,108	0,001	0,003	0,001	0,003	0,004	0,000	0,000	0,000
ВАШ пок 32ч	Коэф корр	0,332	0,387	-0,384	0,298	0,463	0,381	0,422	0,337	0,197	0,354	0,352	0,418
	<i>p</i>	0,001	0,000	0,000	0,004	0,000	0,000	0,000	0,001	0,058	0,001	0,001	0,000
ВАШ пок 72 ч	Коэф корр	0,316	0,387	-0,348	0,262	0,404	0,316	0,393	0,282	0,241	0,367	0,437	0,398
	<i>p</i>	0,002	0,000	0,001	0,011	0,000	0,002	0,000	0,006	0,02	0,000	0,000	0,000

Получена статистически значимая корреляция между оценкой уровней боли по ВАШ и экспрессией провоспалительных цитокинов на всех этапах исследования. Наиболее заметная положительная корреляция отмечалась между разницей уровня IL-6 в первые сутки после операции и до операции, а также уровнем IL-6 в первые сутки после операции и уровнем боли по ВАШ через 72 часа $\rho=0,511$, $p=0,0001$ и $\rho=0,542$, $p=0,0001$ соответственно (таблица 20, рисунок 15, рисунок 16).

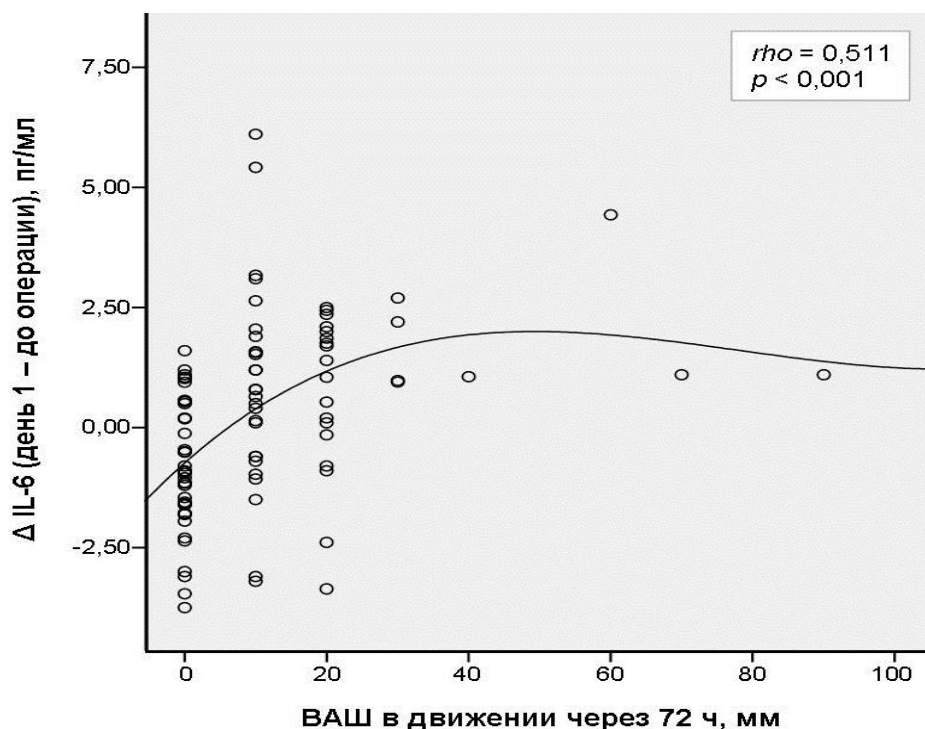


Рисунок 15 - Корреляция между разницей уровня IL -6 в первые сутки после операции и до операции с уровнем боли по ВАШ в движении через 72 часа

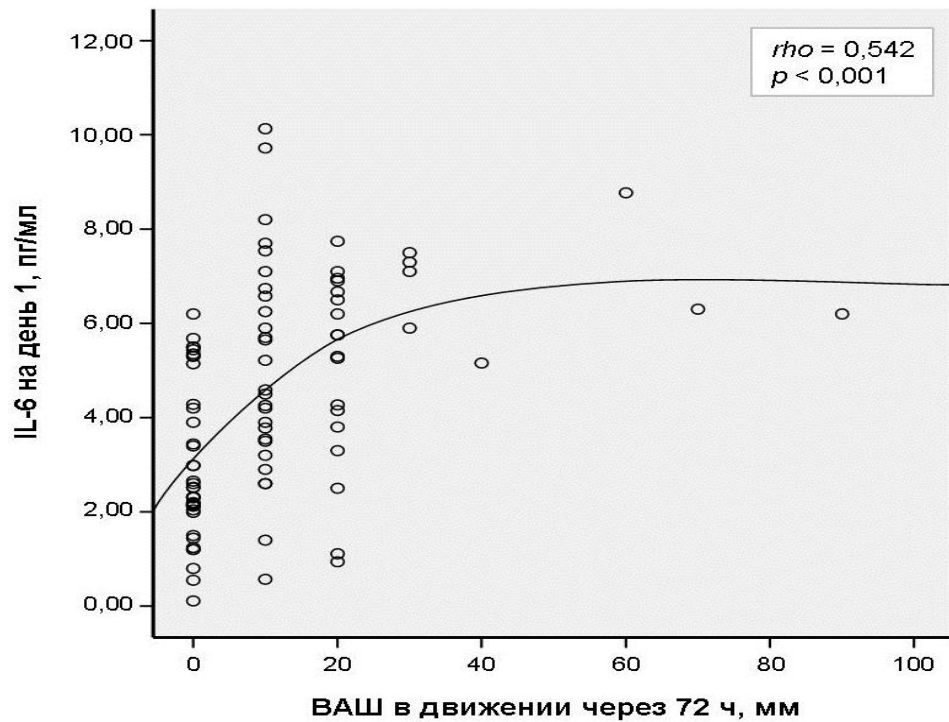


Рисунок 16 - Корреляция между уровнем IL-6 в первые сутки после операции с уровнем боли по ВАШ в движении через 72 часа

Также умеренная корреляция наблюдалась между IL – 6 в первые сутки и ВАШ в покое и при движении через 16-32 часа, $\rho=0,476$, $p=0,0001$ и $\rho=0,468$, $p=0,0001$ соответственно (рисунок 17, рисунок 18).

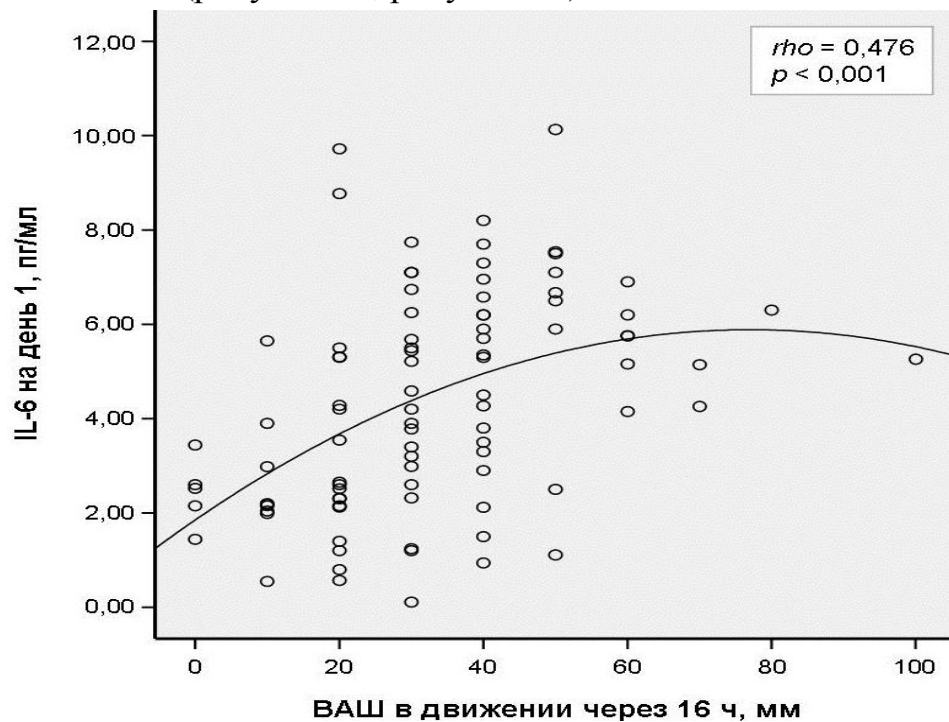


Рисунок 17 - Корреляция между уровнем IL-6 в первые сутки после операции с уровнем боли по ВАШ в движении через 16 часов

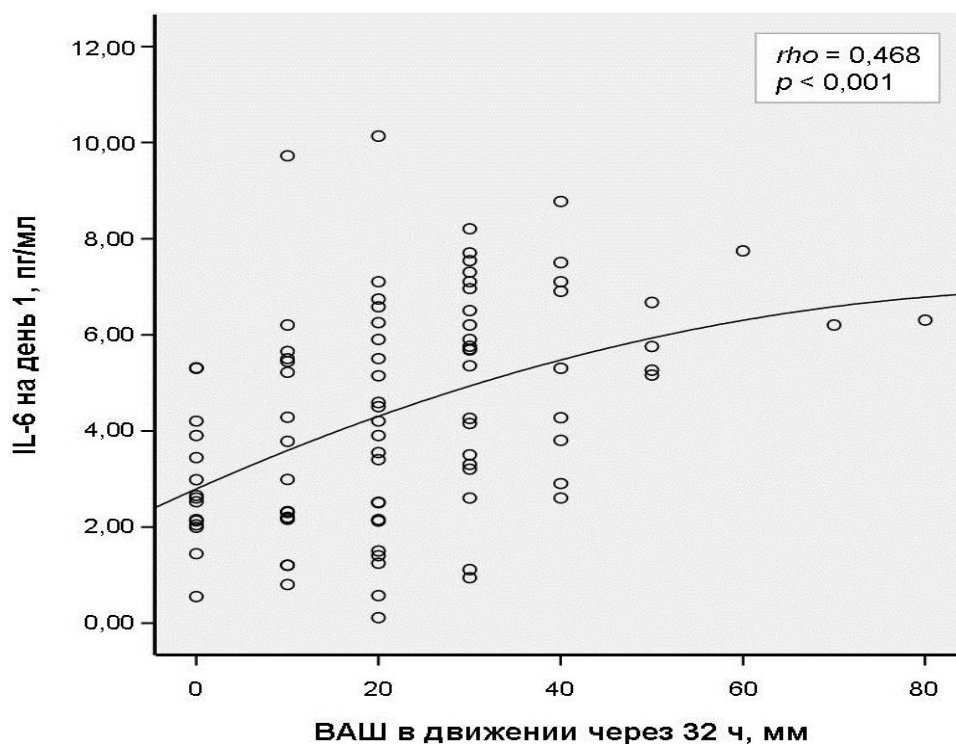


Рисунок 18 - Корреляция между уровнем IL-6 в первые сутки после операции с уровнем боли по ВАШ в движении через 32 часа

Умеренная корреляция наблюдалась между СРБ через одни сутки и на третий день после операции и ВАШ в покое через 16-72 часа $\rho=0,420$, $p=0,0001$ и $\rho=0,437$, $p=0,0001$ соответственно (рисунок 19, рисунок 20).

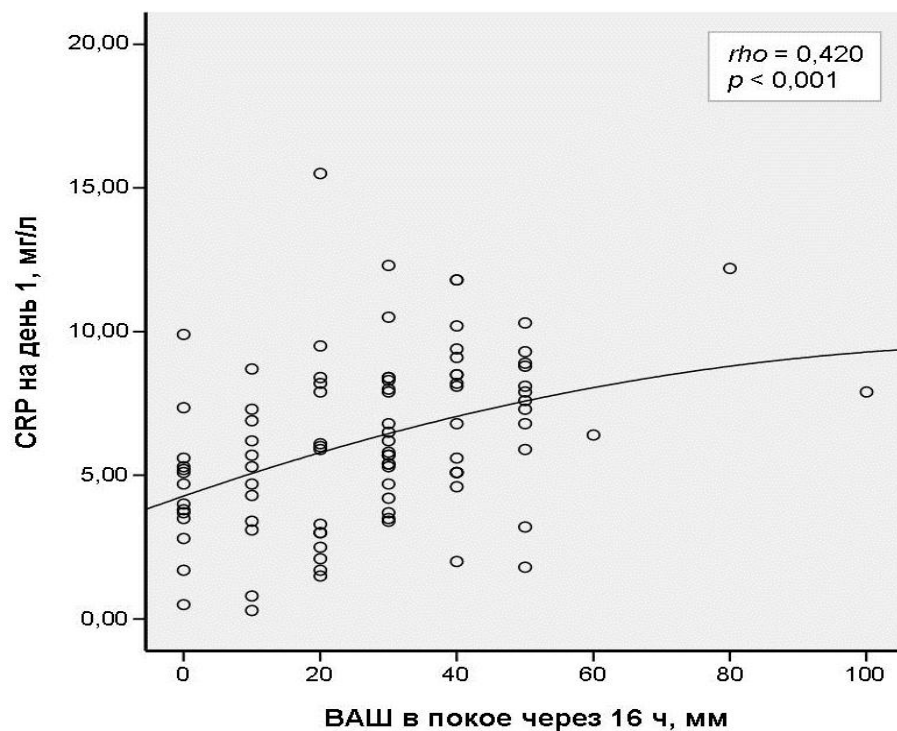


Рисунок 19 - Корреляция между уровнем СРБ в первые сутки после операции с уровнем боли по ВАШ в покое через 16 часов

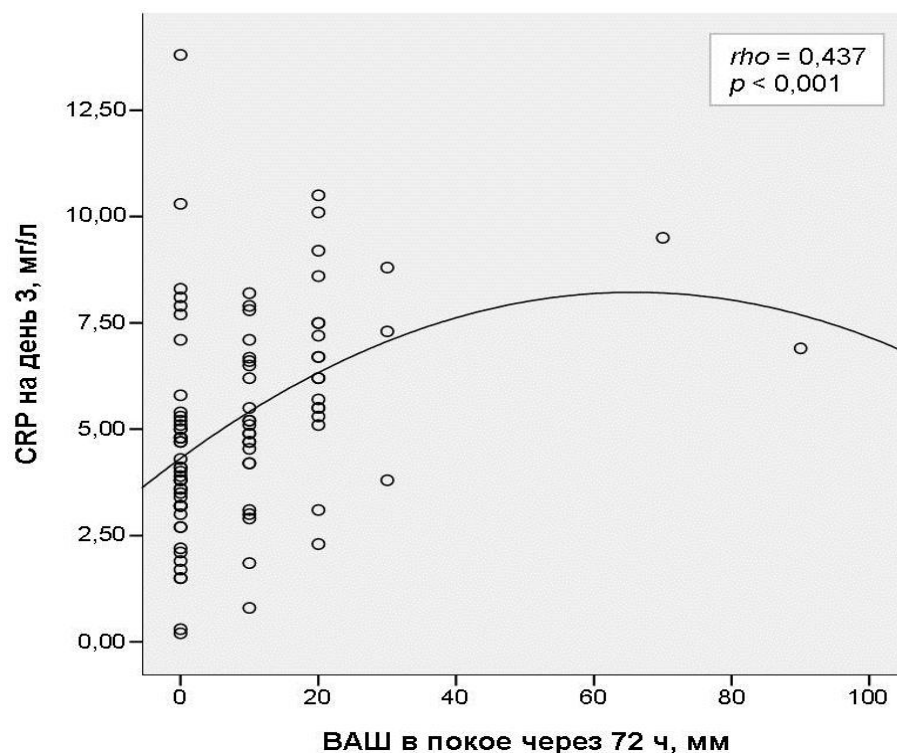


Рисунок 20 - Корреляция между уровнем СРБ в первые сутки после операции с уровнем боли по ВАШ в покое через 72 часа

3.8 Расход препаратов для анальгезии

Потребность в ибупрофене составила в группе МИА Ме (про 25;75) - 1200 мг (1200;1200) в течении трех суток, в группе БГН Ме (про 25;75) - 800 мг (400;800) и в группе СБНН Ме (про 25;75) - 400 мг (0;400) в течении одних суток. Большая потребность в ибупрофене в группе МИА связана с уровнем боли по ВАШ выше 30 мм через 48 часов ($p < 0,05$) (таблица 21).

Таблица 21 - Потребность в анальгезии ибупрофеном.

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

Исходя из данных, представленных в таблице 21 можно сделать вывод, что потребность в препаратах для анальгезии была меньше в группе СБНН по дозировке и продолжительности приема, в группе БГН потребность в приеме препаратов была меньше чем в МИА.

Так же было отмечено, что дозы местного анестетика были значительно ниже в группе СБНН.

Расход местного анестетика (0,5% раствор ропивакаина гидрохлорида) в группе МИА составил 150 мг, дополнительно МИА Ме (pro 25;75) 25 (18,7; 31,2) мг; в группе БГН - 75 мг, дополнительно МИА Ме (pro 25;75) 95 (90,5; 105,5) мг; в группе СБНН – 10 мг дополнительно МИА Ме (pro 25;75) 20 (15; 39,8) мг ($p < 0,05$) (таблица 22).

Таблица 22 - Расход местного анестетика

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

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

4.1 Исследование влияния методов регионарной анестезии на периоперационную анальгезию

Более 50% онкологических пациентов испытывают умеренную и сильную процедурную боль, зачастую боль связанная с проведением инвазивных процедур остается недооцененной или просто игнорируется [190, 45, 192]. Местная инфильтрационная анестезия (МИА) является широко распространенным методом при операциях установки дренажей, кардиостимуляторов, внутривенных порт-систем [230, 107]. К. Taxbro et al. (2019) [76] считают, что во время имплантации внутривенной порт-системы с использованием только МИА четверть пациентов испытывает сильную боль и дискомфорт. По мнению М. Renzini et al. (2020), F. Munshey et al. (2018) и P. Sansone et al. (2015) [186, 164, 103] метод МИА недостаточен при формировании подкожного «кармана». D. Chang et al. (2015) отмечает, что комбинация МИА с седацией также может оказаться недостаточной для пациентов с высоким уровнем тревоги и напряжения, что часто недооценивается оператором [134]. У онкологических пациентов как правило уже есть большой опыт инвазивных манипуляций, их часто беспокоит хронический болевой синдром, ассоциированный непосредственно с опухолью и/или как следствие проводимого ранее лечения. В результате чего, большинство из них испытывают тревогу и страх до начала процедуры [156, 45].

Боль, возникающая во время процедур у онкологических пациентов, может быть мучительной как для пациента, так и для его семьи, а также лиц, осуществляющих уход. Кроме того, болезненные процедуры могут быть причиной развития или учащения приступов прорывной боли у пациентов, получающих анальгетическую терапию [47]. Также фактором риска может стать наличие болевого синдрома в течении первых трех суток, после проведения

оперативного вмешательства, что может существенно повлиять на развитие хронической боли [19].

Выбирая метод регионарной анестезии при имплантации внутривенной порт-системы, следует учитывать особенности иннервации поверхности передней грудной стенки, до 3 ребра, как наиболее распространенного места имплантации. Данная область чаще всего используется для формирования «кармана» и непосредственного погружения приемной камеры порта [266]. Существуют различные подходы в выборе методов регионарной анестезии, а также их сочетаний для имплантации порт-системы в подключичной области, например Fusco et al. использовали сочетание БГН и СБНН [78]. Т. Arasu et al. (2020) использовали сочетание блокады поперечной мышцы грудной клетки и БГН для имплантации ЭКС [80], Braver et al. применил сочетание блокады передней зубчатой мышцы и паравертебральный блок [171], тогда как S. Boziel et al. (2019) и J.K. Yang et al. (2020) использовал модифицированную БГН с МИА [253, 184]. В этом же исследовании J.K. Yang et al. отмечает сложность в выборе метода регионарной анестезии для данной области из-за особенностей иннервации [184], наличие трех источников создает необходимость сочетания методов регионарной анестезии или применения модифицированных блокад, что и было использовано в нашем исследовании.

Роль блокады кожных нервов при регионарной анестезии часто недооценивается. Такие блокады реже используют в моноварианте или как дополнение к обычным блокадам нервов. Кожные нервы участвуют в формировании острой послеоперационной боли, но они также являются наиболее частой причиной послеоперационной хронической нейропатической боли [167].

Так в исследовании Н. Akelma et al. (2019) [156] использовали блокаду шейного сплетения в сравнении с МИА, основной целью при блоке шейного сплетения для имплантации порт-системы в подключичной области является надключичный нерв, возможность его селективной блокады позволяет снизить объем применяемого местного анестетика, уменьшить риск блокады

диафрагмального нерва. При этом качество анестезии будет сохранено. Данные предположения полностью подтвердились в нашем исследовании. Н. Akelma et al. (2019) получили схожие с нашей работой результаты, с более низким уровнем боли по ВАШ в группе блокады шейного сплетения в сравнении с МИА. В нашем исследовании, обращало на себя внимание менее выраженная реакция ЧСС и срАД на этапе разреза кожи в группе СБНН в сравнении с МИА и БГН, что дополнительно подтверждает значимость блокады кожных нервов при данной манипуляции. Также авторы отмечают, что ряд пациентов имея негативный опыт множества болезненных процедур имел достаточно низкий болевой порог, вплоть до отказа от любого вида анестезии кроме общей, для имплантации порт-системы [156].

Схожие результаты были отмечены М. Biotic et al. (2017) при выполнении имплантации ЭКС (электрокардиостимуляторов) в подключичной области, учитывая, что процедура схожа по ноцицептивной стимуляции с имплантацией порт – системы, полученные данные можно использовать и в оценке результатов нашего исследования [40]. Авторы отмечали, что 44% пациентов отмечали сильную боль, до 8 баллов по числовой рейтинговой шкале в месте операции, при выполнении ее под МИА. В исследовании проведенном В. Kaushal et al. (2020) было отмечено, что уровень боли по ВАШ в раннем послеоперационном периоде был в два раза меньше в группе БГН, что совпадает с результатами нашего исследования [185].

С учетом полученных данных оценки боли по ВАШ в группах исследования, наибольшей анальгетической эффективностью обладает СБНН по сравнению с МИА и БГН при имплантации внутривенных порт – систем. Преимущества БГН над МИА при имплантации внутривенных порт-систем показаны в нескольких исследованиях [106, 38, 45]. Например, в исследовании С. Piliago et al. (2019) было отмечено, что через 24 часа после имплантации порт-системы уровень боли по числовой рейтинговой шкале в группе БГН был в 3-4 раза меньше, чем в группе МИА [45]. Преимущество регионарных методов, в

частности применение блокады грудных нервов как эффективного компонента периоперационного контроля боли, с меньшей потребностью в анестетиках отмечают S. Bozyel et al. (2019), M. K. Essandoh et al. (2018), A. Fujiwara et al. (2014) [253, 41, 111] при имплантации ЭКС. Стоит отметить, что S. Bozyel et al. (2019) применили комбинацию БГН с МИА, что весьма схоже с подходом, использованным в нашей работе. По мнению авторов, при относительной простоте использования комбинированного подхода, достигается хорошее качество послеоперационной анальгезии, не увеличивается существенно время процедуры, снижается потребность в анальгетиках, а также риск системной токсичности местных анестетиков. Полученные авторами результаты, во многом совпадают с результатами нашей работы.

Схожие выводы сделаны в работе M.E. Ince et al. (2020) [38] авторы сравнивали эффективность блокады грудных нервов с местной анестезией при имплантации порт – систем. Был выявлен значительно меньший уровень боли в группе БГН, так же стоит отметить более высокую потребность в НПВП в группе МИА, что согласуется с полученными нами данными. M.E. Ince et al. [38] сообщают, что пациенты предъявляли жалобы на боль после имплантации порт-системы в течении последующих нескольких дней и большинству пациентов требовалось назначение дополнительных анальгетиков. Также по мнению M.E. Ince et al. [38] значению послеоперационной анальгезии после имплантации порт-систем уделяется недостаточно внимания. N. Vyager et al. (2014) [230] отмечают, что инфильтрация местным анестетиком операционной раны не обеспечивает анальгезию в раннем послеоперационном периоде. Нами получены подобные результаты.

Кроме того, в нашей работе было отмечено, что БГН также обладает достаточно выраженным анальгетическим потенциалом, сравнимым с СБНН. Тем не менее именно СБНН позволяет значительно снизить используемую дозу местного анестетика и максимально уменьшить послеоперационный стресс-ответ.

По мнению Thomas Dahl Nielsen, Больницы Орхусского университета (Дания): «Вопрос о том, должна ли блокада кожных нервов иметь значение для регионарного анестезиолога в отношении острой послеоперационной боли, зависит от цели лечения этой боли. Если будущими приоритетами являются усовершенствования безопиоидных, безболезненных, быстрых процедур, то знания о блокаде кожных нервов являются неизбежной частью этого уравнения» [167]. Наше исследование подтверждает данный тезис. Кроме того, обращало на себя внимание, что использование регионарных методов анестезии снижает потребность в послеоперационном обезболивании, что согласуется с данными других авторов [106].

4.2 Исследование влияния методов регионарной анестезии на воспалительный стресс-ответ

Известно, что применение регионарной анестезии снижает воспалительный стресс-ответ, индуцированный при операциях у онкологических пациентов [42, 269]. В нашем исследовании оценивалась динамика воспалительного ответа после имплантации порт-системы в зависимости от того какой метод регионарной анестезии использовался, до проведения операции различий в исходном уровне СРБ, IL-1 β , IL-6 не было. Используя МИА при имплантации внутривенной порт-системы, мы получили значимый послеоперационный стресс-ответ в первые сутки после операции. Уровни СРБ и IL-6 значительно выходили за пределы референсных значений и не снижались до предоперационных значений даже на третьи сутки после операции только в группе местной анестезии. Полученные данные согласуются с утверждением, что СРБ представляет собой белок-реагент острой фазы, который в первую очередь индуцируется действием IL-6 на ген, ответственный за транскрипцию СРБ в острой фазе воспалительного/инфекционного процесса [165].

Как сообщается СРБ и IL-6 имеют самую сильную корреляцию с величиной хирургической травмы, хотя СРБ, возможно, является наиболее клинически полезным из них D.G. Watt et al. (2015) [263]. Можно сделать вывод, что даже малоинвазивные вмешательства у онкологических пациентов могут быть

причиной значительного воспалительного ответа, когда используется только МИА.

Также через сутки после операции под местной анестезией мы получили статистически значимый рост уровня IL-1 β в группе МИА в сравнении с группой, где использовались СБНН в сочетании с МИА. IL-1 β , полипептид с массой 17,5 кДа, как полагают, играет важную роль в модуляции возбудимости нейронов в периферической и центральной нервной системах. Дополнительно к его иммунорегуляторным эффектам IL-1 β представляет особый интерес, так как связан с развитием стойкой боли, в том числе при травме периферических тканей (воспалительная боль) и периферического нерва (нейропатическая боль) [92].

При остром иммунном ответе в первую очередь секретируются цитокин фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и IL-1 β . Они вызывают вторичный иммунный ответ, при котором высвобождаются IL-6 [37]. Учитывая связь IL-1 β и IL-6 с уровнем воспалительной и нейропатической боли, полученные данные указывают на наибольший анальгетический эффект блокады кожных нервов и на наибольшую ноцицептивную стимуляцию из послеоперационной раны при использовании только МИА.

В нашем исследовании была отмечена корреляционная зависимость между уровнем боли и экспрессией провоспалительных цитокинов и СРБ. В исследовании K. Amano et al. (2021) также сообщается о прямой взаимосвязи уровня СРБ с оценкой боли по цифровой рейтинговой шкале. Кроме того, сывороточные уровни СРБ были идентифицированы как суррогат системного воспаления, связанный с выживаемостью, повседневной деятельностью, физическими и психологическими симптомами [84].

Наше исследование показывает, что использование регионарной анестезии снижает воспалительный ответ, в группе блокады кожного нерва мы получили снижение уровня IL-6 в 2 раза на третьи сутки по сравнению с исходным. O. Pérez-González et al. (2017) сообщают, что регионарная анестезия в хирургии рака молочной железы связана с более низким уровнем воспаления и лучшим

иммунным ответом по сравнению с общей анестезией и анальгезией на основе опиоидов [130].

В недавнем обзоре, посвящённом периоперационной анестезиологической тактике в онкологии, авторы делают вывод, что регионарную анестезию можно рассматривать как потенциальную методику снижения реакции на хирургический стресс, улучшения контроля над болью и уменьшения послеоперационных осложнений, что является значительным преимуществом у онкологических пациентов [130].

В настоящее время растёт интерес к тому, как периоперационные стратегии, могут изменить онкологический исход. Литературные данные последних лет свидетельствуют, что регионарная анестезия может увеличивать безрецидивную выживаемость у онкологических пациентов, что явилось причиной рождения новой специальности - онкоанестезиология [241]. Схожее мнение ранее было высказано Кареловым А.Е.: «...анестезиология и реаниматология в онкологии обладает рядом таких специфических черт, которые позволяют выделить их в отдельное направление специальности» [11]. Так, Mary Thomas из Регионального онкологического центра Индии утверждает, что «...анестезиологическая стратегия может иметь значительные онкологические последствия и является квантовым скачком вперед» [241]. Наше исследование также подчеркивает важность данного утверждения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Имплантация внутривенной порт-системы является стандартной операцией в повседневной практике, которая в Российской Федерации, как правило, выполняется анестезиологом. Тем не менее, имеющиеся на сегодняшний день литературные фактические данные не позволяют рекомендовать периоперационную стратегию обезболивания для пациентов, нуждающихся в данной операции [214].

Ноцицептивная стимуляция, связанная с любыми видами инвазивных вмешательств у пациентов онкологического профиля, не может быть полностью блокирована при использовании только местной анестезии [253].

Указанные факты требуют дальнейших исследований для улучшения контроля боли, связанной с инвазивной процедурой, у онкологических больных.

В настоящее время существуют различные техники регионарной анестезии, обеспечивающие более эффективную периоперационную анальгезию по сравнению с МИА [39, 188, 251, 212]. Одним из недостатков МИА является необходимость применения относительно больших объемов местных анестетиков до 30-40 мл [186], что увеличивает риски системной токсичности.

Целью нашей работы была оценка эффективности применения регионарных методов для периоперационной анальгезии при имплантации внутривенных порт – систем и их влияния на послеоперационный стресс-ответ у онкологических пациентов.

Основу работы составил результат анализа качества и уровня обезболивания 93 пациентов, которым была имплантирована постоянная внутривенная порт-система. Порт – система устанавливалась под кожу, в подключичной области на уровне 2-3 ребра. Для катетеризации использовались подключичная вена, катетеризация осуществлялась под контролем ультразвука. Имплантация порт – системы технически была успешна у всех 93 пациентов, интра- послеоперационные осложнения отсутствовали. Общее время процедуры составило в среднем 74 ± 10 минут.

В зависимости от вида регионарной анестезии было сформировано три группы пациентов:

В первой группе, группа контроля для имплантации порт-системы была использована МИА 30 мл 0,5% ропивакаина, при необходимости осуществлялась дополнительная инфильтрация кожи 0,5% раствором ропивакаина.

Во второй группе, основная группа имплантации порт-системы проводилась методом БГН путем введения 15 мл 0,5% ропивакаина под контролем ультразвука, при необходимости осуществлялась дополнительная инфильтрация кожи 0,5% раствором ропивакаина.

В третьей группе, основная группа имплантации порт-системы проводилась методом СБНН 2 мл 0,5% ропивакаина под контролем ультразвука, при необходимости осуществлялась дополнительная инфильтрация кожи 0,5% раствором ропивакаина.

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

Интраоперационно осуществлялся контроль срАД и ЧСС на основных этапах имплантации порт-системы. В послеоперационном периоде болевой синдром оценивался по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при движении через 8, 16, 32 и 72 часа, после установки порт - системы. Для оценки воспалительного ответа определяли динамику уровня воспалительных цитокинов: СРБ, IL - 1 β , IL - 6 до процедуры, через 24 и 72 часа после операции.

После проведения сравнительного анализа были получены следующие результаты.

Было отмечено, что в группе СБНН реакция ЧСС была значимо меньше на этапе разреза кожи, чем в группах БГН и МИА, 80,7 (\pm 11,3), 90,4 (\pm 8,7) и 93,8 (\pm 6,3) уд/мин соответственно ($p=0,0001$). Также на этапе разреза кожи изменение срАД в меньшей степени наблюдались в группе СБНН чем в МИА 97 (93;102) и 110 (104;115) мм.рт.ст. ($p=0,001$), а также БГН и СБНН 102 (98;110) и 97 (93;102)

мм. рт.ст. ($p=0,003$), чем сравнения групп МИА и БГН 110 (104;115) и 102 (98;110) мм.рт.ст. ($p=0,005$) соответственно. Динамика ЧСС существенно отличалась при имплантации порта в группе БГН в сравнении с группами МИА и СБНН 77,5 ($\pm 7,7$) и 86 ($\pm 8,9$), 84,1 ($\pm 9,6$) уд/мин соответственно ($p=0,001$), что вероятно связано с лучшим контролем ноцицептивной стимуляции со стороны области «кармана» во время непосредственной имплантации камеры порта. Схожая тенденция со стороны колебаний сРАД была отмечена на этом же этапе при сравнении групп МИА и БГН 105 (99;107) и 100 (95;103) мм.рт.ст. ($p=0,016$), а также МИА и СБНН 105 (99;107) и 98 (93;100) мм.рт.ст. ($p=0,001$), с несколько меньшей реакцией в группе СБНН.

Было отмечено, что уровень боли по ВАШ в обеих группах исследования (БГН, СБНН), был в два раза ниже на всех временных отрезках через 8, 16, 32, 72 часа, в сравнении с группой МИА. Данные результаты были получены при анализе уровня боли по ВАШ как в покое, так и при движении. Уровень анальгезии был адекватный и не превышал 30 мм в группах исследования. Высокий уровень анальгезии достоверно сохранялся до конца исследования. Так же обращало на себя внимание, отсутствие существенной разницы в качестве анальгезии между группами БГН и СБНН на всех временных отрезках, статистически достоверных отличий получено не было.

На основании анализа полученных результатов по ВАШ в покое и при движении был сделан вывод, что применение регионарных методов (БГН, СБНН), достоверно улучшает качество послеоперационной анальгезии после имплантации порт-систем, в сравнении с МИА.

Через одни сутки уровень СРБ был значительно выше в группе МИА, чем в группах БГН и СБНН. На третьи сутки сохранялись статистически значимые отличия в группе СБНН по сравнению с группой МИА. Также обращало на себя внимание, что уровень СРБ значительно превышал референсные значения ($8,05 \pm 2,98$ мг/л) в первые сутки после операции, в отличие от групп БГН и СБНН ($5,45 \pm 2,16$ и $4,97 \pm 2,59$ соответственно). Сравнительная оценка уровня СРБ между

группами БГН и СБНН через сутки и через трое суток после операции достоверных отличий не выявила.

В результате межгруппового сравнения, получены статистически значимые отличия в уровнях IL-1 β через сутки после операции между группами МИА и БГН в сравнении с СБНН 2,2 (2,31;4,45) и 2,56 (1,95;3,77) в сравнении с 1,16 (1,1;2,15). Различия в показателях между группами на 3 сутки отсутствовали. Попарное межгрупповое сравнение не выявило достоверных различий уровней IL-1 β между группами I (МИА) и II (БГН) в каждом контрольном периоде.

Исходно уровни IL-6 в группах исследования были выше референсных значений, что обусловлено наличием у пациентов тяжелой онкологической патологии, требующей постоянного сосудистого доступа для химиотерапии.

Были получены существенные различия показателей уровня IL-6 в группах I (МИА) и II (БГН) через сутки после операции 5,5 (4,25;6,5) и 3,4 (1,5;6,25) пг/мл соответственно, а также на третьи сутки 4,54 (3,44;6,1) и 2,8 (1,0;5,21) пг/мл ($p < 0,05$). Наиболее статистически значимые различия в уровнях IL-6 через сутки и через трое суток после операции получен между группами МИА и СБНН - 5,5 (4,25;6,5) и 3,2 (2,32;5,3) пг/мл соответственно, а также на третьи сутки 4,54 (3,44;6,1) и 2,2 (1,24;4,1) соответственно.

В результате попарного межгруппового сравнения не получено статистически значимой разницы между группами БГН и СБНН. Представляет интерес тот факт, что в группе, где использовалась регионарная блокада надключичного нерва уровень IL - 6 снизился в 2 раза на третьи сутки после имплантации по сравнению с исходными значениями.

Была получена статистически значимая корреляция между оценкой уровней боли по ВАШ и экспрессией провоспалительных цитокинов на всех этапах исследования. Наиболее заметная положительная корреляция отмечалась между разницей уровня IL-6 в первые сутки после операции и до операции, а также

уровнем IL-6 в первые сутки после операции и уровнем боли по ВАШ через 72 часа $\rho=0,511$, $p=0,0001$ и $\rho=0,542$, $p=0,0001$ соответственно.

Также обращал внимание на себя тот факт, что потребность в дополнительной анальгезии была меньше в группах исследования, что в наибольшей степени проявлялось в группе СБНН. Так в группе МИА потребность в ибупрофене составила $Me (pro\ 25;75) - 1200$ мг (1200;1200) в течении трех суток, в группе БГН $Me (pro\ 25;75) - 800$ мг (400;800) и в группе СБНН $Me (pro\ 25;75) - 400$ мг (0;400) в течении одних суток ($p<0,05$).

Помимо этого, в группах БГН и СБНН была меньшая потребность в дополнительном введении местного анестетика: в группе БГН - 75 мг, дополнительно МИА 95 (90,5; 105,5) мг; в группе СБНН – 10 мг дополнительно МИА 20 (15; 39,8) мг соответственно, что особенно было выражено в группе СБНН. Тогда как в группе МИА потребность составила составил 150 мг, дополнительно МИА 25 (18,7; 31,2) мг ($p<0,001$).

Исходя из полученных результатов, стоит отметить, что блокада грудных нервов и селективная блокада надключичного нерва обладают хорошим анальгетическим потенциалом в течении длительного времени, что было продемонстрировано на всех контрольных отрезках времени при анализе по ВАШ, как в покое, так и при движении. Более того достоверно отмечено, что регионарные методы обезболивания в периоперационном периоде существенно снижают воспалительный ответ у онкологических пациентов после имплантации порт-системы. Был отмечен значимый стресс-ответ особенно в первые сутки после имплантации. Уровни СРБ и IL-6 существенно выходили за пределы референсных значений и не снижались до исходных показателей даже на третьи сутки после операции в группе местной анестезии. Так же нами был выявлен существенный рост уровня IL-1 β в группе МИА в сравнении с СБНН.

Отмечая тот факт, что уровень IL-1 β и IL-6 связаны с выраженностью воспалительной и нейропатической боли, полученные данные указывают на наибольший анальгетический эффект блокады кожных нервов, а также

наибольшую ноцицептивную стимуляцию от послеоперационной раны при использовании только местной анестезии.

Отдельно стоит отметить, что к настоящему времени в доступных опубликованных исследованиях не было уделено должного внимания оценке воспалительного – стресс ответа при использовании методов регионарной анестезии. Включение лабораторных показателей в анализ полученных результатов, оценки качества регионарных методов при имплантации порт – систем позволяет более всесторонне и объективно утверждать, что методы регионарной анестезии, а именно блокада грудных нервов и особенно селективная блокада надключичного нерва обладают лучшим анальгетическим потенциалом, позволяют эффективно контролировать воспалительный-стресс ответ в сравнении с местной инфильтрационной анестезией.

ВЫВОДЫ

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

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При имплантации внутривенных порт-систем у онкологических пациентов целесообразно использовать методики регионарной анестезии, так как они значительно улучшают качество периоперационной анальгезии, а также снижают послеоперационный стресс-ответ.
2. Наиболее предпочтительным методом регионарной анестезии при имплантации порт-систем является блокада надключичного нерва, требующая наименьшего количества местного анестетика (ропивакаин 0,5% - 2 мл) и обладающая наибольшим анальгетическим потенциалом.
3. Рекомендуется применение блокады грудных нервов (ропивакаин 0,5% - 15 мл) для имплантации внутривенных порт-систем, когда выполнение блока надключичного нерва невозможно.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

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

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- ВОЗ – всемирная организация здравоохранения;
- ЧСС – частота сердечных сокращений;
- срАД – среднее артериальное давление;
- УЗИ – ультразвуковое исследование;
- СРБ – С - реактивный белок;
- НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты;
- ВАШ – визуальная аналоговая шкала;
- IL-1 β – интерлейкин - 1 β ;
- IL-6 – интерлейкин - 6;
- СРБ - С – реактивного белка;
- СГМУ – северный государственный медицинский университет;
- СТМА – системная токсичность местных анестетиков;
- НК - клетки – (англ. Natural killer cells) естественные киллеры;
- ЧРШ – числовая рейтинговая шкала;
- ВРШ - вербальная рейтинговая шкала;
- MPQ- McGill Pain Questionnaire (опросник Мак Гилла);
- АКП - анальгезия, контролируемая пациентом;
- ЦОГ – циклооксигеназы;
- ERAS - Enhanced Recovery After Surgery;
- БГН - блокада грудных нервов;
- PECS - pectoralis nerve;
- СБНН - селективная блокада надключичного нерва;
- SCN - supraclavicular nerve;
- МИА - местная инфильтрационная анестезия;
- ASM – anterior scalenus muscle (передняя лестничная мышца);
- MSM – middle scalenus muscle (средняя лестничная мышца);
- М SCN – medial supraclavicular nerve (медиальная ветвь надключичного нерва);
- L SCN – lateral supraclavicular nerve (латеральная ветвь надключичного нерва);

ANOVA - однофакторный дисперсионный анализ (англ. «One-way analysis of variances» – «One-way ANOVA»);

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

ЭКС - электрокардиостимулятор;

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антипин, Э.Э. Периоперационная анальгезия в структуре концепции ранней реабилитации в акушерстве и гинекологии: дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.20. / Антипин Эдуард Эдуардович. – СПб., 2017. – 144 с.
2. Влияние полиморфизма гена катехол-о-метилтрансферазы на формирование болевого синдрома и эффективность обезболивания у онкологических больных / А.П. Спасова, И.В. Курбатова, О.Ю. Барышева [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. - 2017. – Т. 11, № 2. – С. 112–127.
3. Влияние эпидуральной анестезии на стрессиндуцированную иммуносупрессию при больших корригирующих операциях на позвоночнике / А.А. Ежевская, Ж.Б. Прусакова, Л.П. Максимова [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2014. - №6. – С. 4-9.
4. Всемирная организация здравоохранения [Электронный ресурс]. – 2022. - Режим доступа: <https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/cancer>.
5. Гржибовский, А.М. Описательная статистика с использованием пакетов статистических программ Statistica и SPSS / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов // Наука и Здравоохранение. - 2016. - № 1. - С. 7-23.
6. Гржибовский, А.М. Сравнение количественных данных двух независимых выборок с использованием программного обеспечения Statistica и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов // Наука и здравоохранение. - 2016. - №2. - С. 5-28.
7. Гржибовский, А.М. Сравнение количественных данных трех и более независимых выборок с использованием программного обеспечения STATISTICA и SPSS: параметрические и непараметрические критерии / А.М. Гржибовский, С.В. Иванов, М.А. Горбатова // Наука и Здравоохранение. - 2016. - №4. - С. 5-33.
8. Ежевская А.А. Роль регионарной анестезии в развитии хирургического стресс-ответа при больших операциях на позвоночнике / А.А. Ежевская,

- А.М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. - 2013. – Т.7, № 4. - С. 25–29.
9. Зайцев, А.Ю. Анестезиологическое обеспечение в реконструктивной челюстно-лицевой хирургии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.20. / Зайцев Андрей Юрьевич. – М., 2017. – 52 с.
 10. Имплантируемые инфузионные системы для длительного венозного доступа в онкологии [Электронный ресурс] / Ю.В. Буйденко, А.А. Мещеряков, В.В. Бредер [и др.] // Вестник Московского онкологического общества. Протоколы заседаний Московского онкологического общества. – 2010. – Режим доступа: <https://oncology.ru/moa/vestnik/565>.
 11. Карелов, А.Е. Перспективы развития анестезиолого-реаниматологической службы в онкологии / А.Е. Карелов // Вопросы онкологии. - 2012. – Т. 58, № 2. – С. 282-285.
 12. Карелов, А.Е. Современные представления о механизмах боли / А.Е. Карелов // Анестезиология и реаниматология. – 2020. - №6. – С. 88-95.
 13. Корячкин, В.А. Место регионарных методов анестезии в хирургическом обезболивании / В.А. Корячкин, Д.В. Заболотский // Медицина: теория и практика. – 2018. – Т. 3, № 4. – С. 66-69.
 14. Корячкин, В.А. Нейропатическая боль / В.А. Корячкин, А.П. Спасова, В.В. Хиновкер // Инновационная медицина Кубани. – 2021. - № 2. – С. 58–64.
 15. Кукушкин, М.Л. Общая патология боли / М.Л. Кукушкин, Н.К. Хитров. - Москва: Медицина, 2004. - 144 с.
 16. Лахин, Р.Е. Селективная спинальная анестезия у больных раненых и пострадавших: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.01.20. / Лахин Роман Евгеньевич. - СПб., 2016. – 37 с.
 17. **Маркеры операционного стресса при сравнении торакоскопических и торакотомических резекций при раке легкого / В.А. Глущенко,**

- Р.И. Юрин, Е.А. Михнин, Е.В. Левченко // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 2. – С. 199-207.**
18. Методические рекомендации министерства здравоохранения Российской Федерации по системной токсичности местных анестетиков / Р.Е. Лахин, А.Ж. Баялиева, А.А. Ежевская [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2019. – Т. 13, № 1-4. – С. 31-41.
 19. Мультидисциплинарный подход к терапии послеоперационной боли в современной торакальной хирургии / В.В. Никода, В.В. Базаров, Е.А. Тонеев [и др.] // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17, №2. – С. 14–19.
 20. Никода, В.В. Интенсивная терапия в торакоабдоминальной хирургии / В.В. Никода, А.В. Бондаренко, Е.А. Лишова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. - №1. – С. 65-69.
 21. Никода, В.В. Применение коксидов для послеоперационного обезболивания / В.В. Никода, А. Г. Волошин // Анестезиология и реаниматология. – 2013. - № 2. – С. 90-94.
 22. Опыт клинического применения ультразвуковой навигации для выполнения блокады шейного сплетения в реконструктивной хирургии сонных артерий / В.М. Крайник, Д. И. Новиков, А. Ю. Зайцев [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. - 2019. - Т. 16, № 1. - С. 35-41.
 23. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации / А.М. Овечкин, А.Ж. Баялиева, А.А. Ежевская [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. Салтанова. – 2019. - №4. – С. 9-33.
 24. Спасова, А.П. Анализ работы противоболевого кабинета республиканского онкологического диспансера / А.П. Спасова, Л.Г. Симонова // Российский журнал боли. – 2013. - №1. – С. 62-63.
 25. **Сравнительная оценка боли и качества жизни у пациентов после открытых и малоинвазивных резекций по поводу рака легкого / В.А. Глущенко, Р.И. Юрин, Е.В. Левченко [и др.] // Российский журнал боли. – 2017. - № 3-4. – С. 45-53.**

26. Хроническая боль, связанная со злокачественным новообразованием. Современные термины и классификация / В.В. Хиновкер, А.П. Спасова, В.А. Корячкин [и др.] // Медицинская наука и образование Урала. – 2021. – Т. 22, №1. - С. 146-151.
27. A comparison between distal and proximal port device insertion in head and neck cancer / P.Y. Marcy, E. Chamorey, N. Amoretti [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 34, № 12. – P. 68–79.
28. A modified right atrial catheter for access to the venous system in marrow transplant recipients / R.O. Hickman, C.D. Buckner, R.A. Clift [et al.] // Surg. Gynecol. Obstet. – 1979. – Vol. 148, № 6. – P. 155 – 161.
29. A narrative review of the potential pharmacological influence and safety of ibuprofen on coronavirus disease 19 (COVID-19), ACE2, and the immune system: a dichotomy of expectation and reality / L. Smart, N. Fawkes, P. Goggin [et al.] // Inflammopharmacology. – 2020. -Vol.28, №5. – P. 1141-1152.
30. A novel approach to blockage of pectoral nerves: Ultrasound guided Modified Clavipectoral Fascial Plane Block (PECs-Zero) / S. Tulgar, O. Selvi, D. T. Thomas [et al.] // Journal of Clinical Anesthesia. – 2020. – Vol. 59, №2. – P. 49–50.
31. A novel ultrasound-guided block: a promising alternative for breast analgesia / P.A. De la Torre, P.D. García, S.L. Alvarez [et al.] // Aesthet. Surg. J. – 2014.- Vol. 34, № 1. - P. 198–200.
32. A randomized, controlled trial to compare ketorolac tromethamine versus placebo after cesarean section to reduce pain and narcotic usage / J. L. Lowder, D. P. Shackelford, D. Holbert [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2003. – Vol. 189, № 6. – P. 1559–1562.
33. American Society of Anesthesiologist [Электронный ресурс]. – 2021. – Режим доступа: <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>.

34. An anatomical basis for blocking of the deep cervical plexus and cervical sympathetic tract using an ultrasound-guided technique / Y. Usui, T. Kobayashi, H. Kakinuma [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2010. – Vol. 110, № 9. – P. 64-82.
35. An evaluation of ibuprofen versus ibuprofen/acetaminophen for postoperative endodontic pain in patients with symptomatic irreversible pulpitis and symptomatic apical periodontitis / A. Stamos, M. Drum, A. Reader [et al.] // *Anesthesia Progress.* – 2019. – Vol. 66, № 4. – P. 192-201.
36. An international multicenter validation study of a pain classification system for cancer patients / R.L. Fainsinger, C. Nekolaichuk, P. Lawlor [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2010. - Vol. 46, №2. - P. 896-904.
37. An overview of cytokines and heat shock response in polytraumatized patients / M.C. Guisasola, B. Alonso, B. Bravo [et al.] // *Cell Stress Chaperones.* – 2018. – Vol. 23, № 4. – P. 483-489.
38. Analgesic Effectiveness of Ultrasound-Guided Pecs II Block in Central Venous Port Catheter Implantation / M. E. Ince, S. Ender, E. Sami [et al.] // *Journal of Pain Research.* – 2020. - Vol. 13, № 5. – P. 1185–1191.
39. Anesthesia and analgesia in breast surgery: the benefits of peripheral nerve block / C. L. Cali, F. Biffoli, D. Francesconi [et al.] // *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* – 2017. – Vol. 21, № 6. – P.1341–1345.
40. Anesthesia and perioperative pain management during cardiac electronic device implantation / M. Biocic, D. Vidosevic, M. Boric [et al.] // *Journal of Pain Research.* - 2017. - Vol.19, № 10. – P. 927–932.
41. Anesthesia for subcutaneous implantable cardioverter-defibrillator implantation: Perspectives from the clinical experience of a U.S. panel of physicians / M. K. Essandoh, G. E. Mark, J. D. Aasbo [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology.* - 2018. – Vol. 41, № 7. - P. 807–816.
42. Anesthetic technique and the cytokine and matrix metalloproteinase response to primary breast cancer surgery / C.A. Deegan, D. Murray, P. Doran [et al.] // *Reg. Anesth. Pain. Med.* – 2010. – Vol. 35, № 11. - P. 490–495.

43. Antimetastatic potential of amide-linked local anesthetics: inhibition of lung adenocarcinoma cell migration and inflammatory Src signaling independent of sodium channel blockade / T. Piegeler, E.G. Votta-Velis, G. Liu [et al.] // *Anesthesiology*. – 2012. - Vol. 117, № 5. – P. 548–559.
44. Antiproliferative effects of local anesthetics on mesenchymal stem cells: potential implications for tumor spreading and wound healing / E. Lucchinetti, A.E. Awad, M. Rahman [et al.] // *Anesthesiology*. – 2012. – Vol. 116, № 9. - P. 841–856.
45. Are we doing all we can for procedural pain? Evaluation of the efficacy of pectoral nerve block for port catheter positioning / C. Piliago, F. Longo, F. Costa [et al.] // *Minerva Anesthesiology* – 2019. – Vol. 85, № 5. – P. 560.
46. Armstrong, D. *Bradykinin, kallidin and kallikrein* / D. Armstrong // *Handbook of Experimental Pharmacology*. – Berlin: Springer-Verlag, 1970. – 495 p.
47. Assessment and treatment of breakthrough cancer pain: from theory to clinical practice / R. Vellucci, R.D. Mediati, S. Gasperoni [et al.] // *J. Pain. Res.* – 2017. – Vol.10, № 7. – P. 2147-2155.
48. Barletta, J. F. Influence of Intravenous Opioid Dose on Postoperative Ileus / J. F. Barletta, T. Asgeirsson, A. J. Senagore // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2011. - Vol. 45, № 8 – P. 916–923.
49. Bashandy, G.M. Pectoral nerves I and II blocks in multimodal analgesia for breast cancer surgery: a randomized clinical trial / G.M. Bashandy, D.N. Abbas // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2015. - Vol. 40, №1. – P. 68-74.
50. Besson, J.M. The neurobiology of pain / J.M. Besson // *Lancet*. – 1999. – Vol. 8, №8. - P. 16-20.
51. Best choice of central venous insertion site for the prevention of catheter-related complications in adult patients who need cancer therapy: a randomized trial / R. Biffi, F. Orsi, S. Pozzi [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2009. - № 20. - P. 35–40.
52. Bisgaard, H. Leukotriene B₄ produces hyperalgesia in humans / H. Bisgaard, J.K. Kristensen // *Prostaglandins*. - 2017. - № 30. - P. 791-797.
53. Blanco, R. The 'Pecs Block': A novel technique for providing analgesia after breast surgery / R. Blanco // *Anaesthesia*. - 2011. – Vol. 66, № 9. – P. 47-56.

54. Blanco, R. Ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery / R. Blanco, M. Fajardo, T.P. Maldonado // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* – 2012. - Vol.32, № 15. – P. 1–6.
55. Brackenbury, W.J. Activity-dependent regulation of voltage-gated Na⁺ channel expression in Mat-Ly Lu rat prostate cancer cell line / W.J. Brackenbury, M.B. Djamgoz // *J. Physiol.* – 2006. - Vol. 57, № 2. – P. 343–356.
56. Brandt C. W. Diagnostic imaging. Interventional procedures / C. W. Brandt. – Second edition. - Salt Lake City, UT: Elsevier, Inc., 2017. – 1000 p.
57. Broviac, J.W. A silicone rubber atrial catheter for prolonged parenteral alimentation / J.W. Broviac, J.J. Cole, B.H. Scribner // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1973. – Vol. 136, № 4. - P. 2-6.
58. Brown, E.N. Multimodal General Anesthesia: Theory and Practice / E.N. Brown, K.J. Pavone, M. Naranjo // *Anesth. Analg.* – 2018. – Vol. 127, №5. – P. 1246–1258.
59. Brunton, L.L. Goodman and Gilman`S *The Pharmacological Basis of Therapeutics* / L.L. Brunton, J.S. Lazo, K.L. Parker. - New York: Macmillan, 2006. – 2049 p.
60. Buggy, D.J. Anesthesia, analgesia, and perioperative intervention in cancer surgery / D.J. Buggy // *Int. Anesthesiol. Clin.* – 2016. – Vol. 54, № 4. - P. 1–3.
61. Burton, A.W. Transformation of acute cancer pain to chronic cancer pain syndromes / A.W. Burton, P.G. Fine, S.D. Passik // *J. Support. Oncol.* – 2012. – Vol. 10, №3. – P. 89–95.
62. Cancer tomorrow / J. Ferlay, F. Lam, M. Colombet [et al.] // World Health Organization [Электронный ресурс]. – 2020. – Режим доступа: <https://gco.iarc.fr/tomorrow/en/about>.
63. Cancer-related inflammation / A. Mantovani, P. Allavena, A. Sica [et al.] // *Nature*. – 2008. – Vol. 45, № 4. – P. 436–444.
64. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability / F. Colotta, P. Allavena, A. Sica [et al.] // *Carcinogenesis*. – 2009. – Vol. 30, № 10. - P. 73-81.

65. Çelebioğlu, E. C. Ultrasound-guided supraclavicular nerve block for implantable port catheters: Does it show a significant difference in pain control? / E. C. Çelebioğlu, M. S. Bilgiç // The Journal of Vascular Access. – 2022. – Vol. 23, №2. – P. 206-211.
66. Cellular and molecular mechanisms of pain / A.I. Basbaum, D.M. Bautista, G. Scherrer [et al.] // Cell. - 2009. - Vol.13, №2 – P. 267-284.
67. Central venous access: evolving roles of radiology and other specialties nationally over two decades / R. Jr. Duszak, N. Bilal, D. Picus[et al.] //J. Am. Coll. Radiol. – 2013. – Vol. 10, № 8. – P. 603-612.
68. Central venous catheters in home infusion care: outcomes analysis in 50,470 patients / N. Moureau, S. Poole, M.A. Murdock [et al.] // J. Vasc. Interv. Radiol. 2002. – Vol. 78, № 12. – P. 1009–1016.
69. Central venous port catheters: evaluation of patients' satisfaction with implantation under local anesthesia / M.H. Maurer, A. Beck, B. Hamm [et al.] // J. Vasc. Access. – 2009. – Vol. 57, № 10. – P. 27–32.
70. Cervical plexus block / J.-S. Kim, J. S. Ko, S. Bang [et al.] // Korean Journal of Anesthesiology. – 2018. – Vol. 71, № 4. – P. 274–288.
71. Chang, R.W. Are NSAIDs Safe? Assessing the Risk-Benefit Profile of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Use in Postoperative Pain Management / R.W. Chang, D.M. Tompkins, S.M. Cohn // Am. Surg. – 2021. – Vol. 87, № 6. – P. 872-879.
72. Chapman, C.R. The transition of acute postoperative pain to chronic pain: an integrative overview of research on mechanisms / C.R. Chapman, C.J. Vierck // J. Pain. – 2017. – Vol. 18, № 4. – P. 359–371.
73. Chen, J. History of pain theories / J. Chen // Neurosci. Bull. – 2011. – Vol. 27, № 5. – P. 43-50.
74. Chen, W.K. The effect of anesthetic technique on survival in human cancers: a meta-analysis of retrospective and prospective studies W.K. Chen, C.H. Miao / P. LoS. One. – 2013. – Vol. 8, № 4. – P. 56 - 62.

75. Cividjian, A. Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery-evoked circulatory changes and pain perception / A. Cividjian // *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.* – 2017. – Vol. 31, № 6. – P. 445–467.
76. Clinical impact of peripherally inserted central catheters vs implanted port catheters in patients with cancer: an open-label, randomized, two-centre trial / K. Taxbro, F. Hammarskjöld, B. Thelin [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 122, №5. – P. 734-741.
77. Combination of high-resolution ultrasound-guided perivascular regional anesthesia of the internal carotid artery and intermediate cervical plexus block for carotid surgery / T. Rössel, S. Kersting, A.R. Heller [et al.] // *Ultrasound Med. Biol.* – 2013. – Vol. 39, № 9. – P. 86-93.
78. Combination of pecs I block and supraclavicular nerves block for implant a port a cath: another step towards a complete analgesia / P. Fusco, N. Emanuele, C. Walter // *Minerva Anestesiologica.* - 2021. – Vol. 87, № 11. – P. 1275-1276.
79. Comparison of intravenous ibuprofen versus ketorolac for postoperative analgesia in children undergoing lower abdominal surgery: A randomized, controlled, non-inferiority study / I. Abdelbaser, N.A. Mageed, E.M. El-Emam [et al.] // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* – 2022. - Vol. 69, № 8. – P. 463-471.
80. Comparison of Pectoral Nerve (PECS1) Block with Combined PECS1 and Transversus Thoracis Muscle (TTM) Block in Patients Undergoing Cardiac Implantable Electronic Device Insertion – A Pilot Study / T. Arasu, S. Ragavendran, P.S. Nagaraja [et al.] // Ann. Card. Anaesth. – 2020. – Vol. 23, № 2. – P. 165-169.
81. Comparison of the Efficacy of Ultrasound-Guided Serratus Anterior Plane Block, Pectoral Nerves II Block, and Intercostal Nerve Block for the Management of Postoperative Thoracotomy Pain After Pediatric Cardiac Surgery / B. Kaushal, S. Chauhan, K. Saini [et al.] // *Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2019.- Vol. 33, № 2. – P. 418-425.
82. Connolly, C. Opioids and tumor metastasis / C. Connolly; D. J. Buggy // *Current Opinion in Anesthesiology.* – 2016. – Vol. 29, № 4. - P. 468–474.

83. Consensus review of optimal perioperative care in breast reconstruction: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations / C. Temple-Oberle, M.A. Shea-Budgell, M. Tan [et al.] // *Plast. Reconstr. Surg.* – 2017. – Vol. 139, № 9. – P. 1056–1071.
84. C-Reactive Protein and Its Relationship with Pain in Patients with Advanced Cancer Cachexia: Secondary Cross-Sectional Analysis of a Multicenter Prospective Cohort Study / K. Amano, H. Ishiki, T. Miura [et al.] // *Palliat. Med. Rep.* – 2021. - Vol. 2, № 1. - P. 122-131.
85. C-reactive protein as a marker of the surgical stress reduction within an ERAS protocol (Enhanced Recovery After Surgery) in colorectal surgery: A prospective cohort study / O. M. Cabellos, M. M. Labalde, M. Torralba [et al.] // *J. Surg. Oncol.* - 2018. - Vol. 117, № 3. – P. 717–724.
86. Cusack, B. Anesthesia, analgesia, and the surgical stress response / B. Cusack, D.J. Buggy // *BJA Educ.* – 2020. – Vol. 20, № 9. – P. 321–328.
87. De la Torre, P.A. Thoracic paravertebral block and its effects on chronic pain and health-related quality of life after modified radical mastectomy / P.A. De la Torre, M. Fajardo-Pérez // *Reg. Anesth. Pain. Med.* – 2015. – Vol. 40, № 3. – P. 177–178.
88. Differential effects of serum from patients administered distinct anesthetic techniques on apoptosis in breast cancer cells in vitro: a pilot study / A.I. Jaura, G. Flood, H.C. Gallagher [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 113, № 5. – P. 63–67.
89. Dobson, G.P. Addressing the Global Burden of Trauma in Major Surgery / Dobson G.P. // *Front. Surg.* – 2015. – Vol. 43, №2. – P. 43.
90. Dobson, G.P. Trauma of major surgery: A global problem that is not going away / G.P. Dobson // *Int. J. Surg.* – 2020. – Vol. 81, № 5. – P. 47–54.
91. Duff, S. Adrenergic, inflammatory, and immune function in the setting of oncological surgery: their effects on cancer progression and the role of the anesthetic technique in their modulation / S. Duff, C. Connolly, D.J. Buggy // *Int. Anesthesiol. Clin.* – 2016. -Vol. 54, №9. - P. 48-57.

92. Dynamic interactions between plasma IL-1 family cytokines and central endogenous opioid neurotransmitter function in humans / A. R. Prossin, S.S. Zalkman, M.M. Heitzeg [et al.] // *Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol.* – 2015. – Vol. 40, № 3. – P. 554–565.
93. Effect of a Musical Intervention During the Implantation of a Central Venous Catheter or a Dialysis Catheter in the Intensive Care Unit: A Prospective Randomized Pilot Study. / S. Jacquier, M.-A. Nay, G. Muller [et al.] // *Anesthesia & Analgesia.* – 2021. – Vol. 10, № 9. - P. 56 - 64.
94. Effect of an aesthetic technique on estrogen receptor-negative breast cancer cell function in vitro / C.A. Deegan, D. Murray, P. Doran [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 103, №10. - P. 685–690.
95. Effect of Pre-Incision Skin Infiltration on Post-Hysterectomy Pain—A Double-Blind Randomized Controlled Trial / C. C. Leung, Y. M. Chan, S. W. Ngai [et al.] // *Anaesthesia and Intensive Care.* – 2000. – Vol. 28, № 5. – P. 510–516.
96. Effect of thoracic epidural anaesthesia on serum vascular endothelial growth factor C and cytokines in patients undergoing anaesthesia and surgery for colon cancer / Y.J. Xu, W.K. Chen, Y. Zhu [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2014. – Vol. 113, № 1. - P. 49–55.
97. Effect of thoracic epidural analgesia on pro-inflammatory cytokines in patients subjected to protective lung ventilation during Ivor Lewis esophagectomy / K.M. Fares, S.A. Mohamed, H.M. Hamza [et al.] // *Pain Physician.* – 2014. - Vol. 17, № 7. – P. 305–315.
98. Effects of peri-operative nonsteroidal anti-inflammatory drugs on post-operative kidney function for adults with normal kidney function / S. Bell, T. Rennie, C.A. Marwick, P. Davey [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2018. - Vol. 3, № 11. – CD004007.
99. Effects of propofol anesthesia on the processing of noxious stimuli in the spinal cord and the brain / G. Lichtner, R. Auksztulewicz, E. Kirilina [et al.] // *Neuroimage.* - 2018. – Vol. 172, № 9. – P. 642–653.

100. Effects of surgery on the cancer stem cell niche / D.P. O’Leary, E. O’Leary, N. Foley [et al.] // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2016. – Vol. 42, № 2. – P. 319–325.
101. Efficacy and Safety of Pectoral Nerve Block (Pecs) Compared With Control, Paravertebral Block, Erector Spinae Plane Block, and Local Anesthesia in Patients Undergoing Breast Cancer Surgeries: A Systematic Review and Meta-analysis / A. A. Elshanbary, Zaazouee M.S., Darwish Y.B. [et al.] // *Clin. J. Pain.* - 2021. – Vol. 37, № 12. – P. 925 - 939.
102. Efficacy of pectoral nerve block versus thoracic paravertebral block for postoperative analgesia after radical mastectomy: a randomized controlled trial / S. Kulhari, N. Bharti, I. Bala [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2016. – Vol. 117, № 3. – P. 82-96.
103. Epidemiology and incidence of acute and chronic post-surgical pain / P. Sansone, M.C. Pace, M.B. Passavanti [et al.] // *Ann. Ital. Chir.* – 2015. – Vol. 86, № 7. – P. 285-292.
104. Estimates of global chemotherapy demands and corresponding physician workforce requirements for 2018 and 2040: a population-based study / B. E. Wilson, S. Jacob, M. L. Yap [et al.] // *The Lancet Oncology.* – 2019. – Vol. 19, № 9. – P. 70-79.
105. Evaluation of an ultrasound-guided technique for central venous access via the internal jugular vein in 493 patients / U. Mey, A. Glasmacher, C. Hahn [et al.] // *Support Care Cancer.* – 2003. – Vol. 11, №3. - P. 48–55.
106. Evaluation of the Effectiveness of Modified Pectoral Nerve Blocks Type II (PECS II) for Vascular Access Port Implantation Using Cephalic Vein Venesection / J. Janc, M. Szamborski, A. Milnerowicz [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2021. – Vol. 9, №10. – P. 57 - 63.
107. Feasibility and safety of using local anaesthesia with conscious sedation during complex cardiac implantable electronic device procedures / E. Kaya, H. Südkamp, J. Lortz [et al.] // *Sci. ReP.* – 2018. – Vol. 8, № 1. – P. 71 - 79.
108. Feasibility of Subcutaneous Implantable Cardioverter-Defibrillator Implantation with Opioid Sparing Truncal Plane Blocks and Deep Sedation / M. A. Miller,

- J. Garg, B. Salter [et al.] // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. – 2018. – Vol. 30, № 1. – P. 141 – 148.
109. Ferreira, S.H. Prostaglandins, aspirin-like drugs and analgesia / S.H. Ferreira // *Nature*. – 1972. – Vol. 24, №11. – P.200-203.
 110. Flores, S. Ultrasound-guided greater auricular nerve block for emergency department ear laceration and ear abscess drainage / S. Flores, A.A. Herring // *J. Emerg. Med.* – 2016. – Vol. 50, № 6. – P. 51-55.
 111. Fujiwara, A. Pectoral nerves (PECS) and intercostal nerve block for cardiac resynchronization therapy device implantation / A. Fujiwara, N. Komasa, T. Minami // *Springer Plus*. – 2014. – Vol. 40, №3. – P. 14 - 19.
 112. Gallieni, M. Vascular access in oncology patients / M. Gallieni, M. Pittiruti, R. Biffi // *CA Cancer. J. Clin.* – 2008. - Vol. 58, № 6. – P. 23-46.
 113. General/epidural anesthesia in combination preserves NK cell activity and affects cytokine response in cervical carcinoma patients undergoing radical resection: a cohort prospective study / J.M. Li, J.L. Shao, W.J. Zeng [et al.] // *Eur. J. Gynaecol. Oncol.* – 2015. – Vol. 36, № 4. – P. 703–707.
 114. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer / J. Ferlay, M. Ervik, F. Lam [et al.]// World Health Organization [Электронный ресурс] – 2020. – Режим доступа: <https://gco.iarc.fr/today>,
 115. Gottschalk, A. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia_ / A. Gottschalk, D. S. Smith // *Am. Fam. Phys.* - 2001. - Vol. 63, № 10. - P. 1979–1984.
 116. Grisold, W. Peripheral neuropathies from chemotherapeutics and targeted agents: diagnosis, treatment, and prevention / W. Grisold, G. Cavaletti, A.J. Windebank // *Neuro-Oncology*. – 2012. – Vol. 14, № 4. - P. 45–54.
 117. Guidelines for perioperative care in bariatric surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations / A. Thorell, A.D. MacCormick, S. Awad [et al.] // *World J. Surg.* – 2016. – Vol. 40, №7. – P. 2065–2083.

118. 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, № 54. – P. 659–695.
119. Guidelines for perioperative care in esophagectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS[®]) Society recommendations / D.E. Low, W. Allum, G. De Manzoni [et al.] // World. J. Surg. – 2019. – Vol. 43, № 11. – P. 299–330.
120. Guidelines for perioperative care in gynecologic/oncology: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Society recommendations – 2019 update / G. Nelson, J. Bakkum-Gamez, E. Kalogera [et al.] // Int. J. Gynecol. Cancer. – 2019. – Vol. 29, № 7. – P. 651–668.
121. Guidelines on the insertion and management of central venous access devices in adults / L. Bishop, L. Dougherty, A. Bodenham, [et al]. // Int. J. Lab. Hematol. – 2007. - Vol. 29, № 4. - P. 61-78.
122. Hanna, M. Cancer Pain / M. Hanna, B. Zylicz // Canadian Journal of Anesthesia. – 2014. – Vol. 61, №5. – P. 504-505.
123. Hayashi, H. Does ultrasound imaging before puncture facilitate internal jugular vein cannulation? Prospective randomized comparison with landmark-guided puncture in ventilated patients. / H. Hayashi, M. Amano // Journal of cardiothoracic and vascular anesthesia – 2002. – Vol. 16, № 5. – P. 572–575.
124. Hypodermicneedle [Электронный ресурс]. – Режим доступа: <https://patents.google.com/patent/US2409979A/en>.
125. Ibuprofen supports macrophage differentiation, T cell recruitment, and tumor suppression in a model of postpartum breast cancer / N.D. Pennock, H.A. Martinson, Q. Guo [et al.] // J. immunotherapy cancer. – 2018. – Vol. 98, № 6. - P. 425-448.
126. Ibuprofen use is associated with reduced C-reactive protein and interleukin-6 levels in chronic spinal cord injury / A. Park, D. Anderson, R.A. Battaglini [et al.] // J. Spinal Cord Med. – 2022. - Vol. 45, №1. – P. 117-125.

127. Identification of clinical predictive factors of oxaliplatin-induced chronic peripheral neuropathy in colorectal cancer patients treated with adjuvant Folfox IV / B. Vincenzi, A.M. Frezza, G. Schiavon [et al.] // Support Care Cancer. - 2013. – Vol. 21, № 11. – P. 9-13.
128. Impact of hypnosis on patient experience after venous access port implantation / L. Hoslin, C. Motamed, M.S. Axel [et al.] // Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine. – 2019. – Vol. 35, №5. – P. 5-8.
129. Impact of postoperative non-steroidal anti-inflammatory drugs on adverse events after gastrointestinal surgery / S.J. Chapman, J. Glasbey, M. Kelly [et al.] // Br. J. Surg. – 2014. – Vol. 101, № 8. – P. 1413–1423.
130. Impact of Regional Anesthesia on Recurrence, Metastasis, and Immune Response in Breast Cancer Surgery: A Systematic Review of the Literature / O. Pérez-González, L.F. Cuéllar-Guzmán, J. Soliz [et al.] // Reg. Anesth. Pain. Med. – 2017. – Vol. 42, № 6. - P. 751-756.
131. Implantable subcutaneous feeding chamber for noncontinuous central venous alimentation / R.P. Belin, J.K. Jr. Koster, L.J. Bryant [et al.] // Surg. Gynecol. Obstet. – 1972. – Vol.134, №3 – P. 10-15.
132. Implantation of 3951 long-term central venous catheters: performances, risk analysis, and patient comfort after ultrasound-guidance introduction / A. Peris, G. Zagli, M. Bonizzoli [et al.] // Anesth. Analg. - 2010. – Vol. 111, № 5. - P. 194-201.
133. Implantation of the subcutaneous implantable cardioverter–defibrillator with truncal plane blocks / M. A. Miller, H. V. Bhatt, M. Weiner [et al.] // Heart Rhythm. – 2018. – Vol. 15, № 7. – P. 1108–1111.
134. Implantation of venous access devices under local anesthesia: patients' satisfaction with oral lorazepam / D. Chang, S. Hiss, L. Herich [et al.] // Patient Prefer Adherence. – 2015. – Vol.11, №9. – P. 943-949.
135. Implementing enhanced recovery pathways to improve surgical outcomes / S. Patil, E.M. Cornett, J. Jesunathadas [et al.] // J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol. – 2019. – Vol. 35, № 1. – P. 24–28.

136. In vitro exposure of human fibroblasts to local anesthetics impairs cell growth / C. Fedder, B. Beck-Schimmer, J. Aguirre [et al.] // Clin Exp Immunol. – 2010. - Vol. 16, № 2. – P. 280–288.
137. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey / T.J. Gan, A.S. Habib, T.E. Miller [et. al] // Curr. Med. Res. Opin. – 2014. – Vol. 30, № 9. – P. 149–160.
138. Inducible formation of breast cancer stem cells and their dynamic equilibrium with non-stem cancer cells via IL6 secretion / D. Iliopoulos, H.A. Hirsch, G. Wang [et al.] // Proc. Natl. Acad. Sci. – 2011. – Vol. 108, № 11. – P. 1397–1402.
139. Inflammatory and Immune Responses to Surgery and Their Clinical Impact / W. Alazawi, N. Pirmadjd, R. Lahir [et al.]//Ann. Surg. – 2016. - Vol. 264, №1. - P. 73–80.
140. Influence of perioperative anaesthetic and analgesic interventions on oncological outcomes: a narrative review / T. Wall, A. Sherwin, D. Ma [et al.] // Br. J. Anaesth. – 2019. – Vol. 123, № 6. – P. 35-50.
141. In-hospital use of opioids increases rate of coded postoperative paralytic ileus / W. G. Goettsch, M. P. P. Sukel, D. L. van der Peet [et. al] // Pharmacoepidemiology and Drug Safety. – 2007. – Vol. 16, № 6. – P. 668–674.
142. Interleukin-6: an emerging regulator of pathological pain / Y.Q. Zhou, Z.Liu, Z.H.Liu [et al.]//Journal of Neuroinflammation. – 2016. – Vol. 141, №13. – P.103–112.
143. Interscalene brachial plexus block: area of analgesia, complications and blood concentrations of local anesthetics / T. Vester-Andersen, C. Christiansen, A. Hansen [et al.] // Acta Anaesthesiologica Scandinavica. – 1981. – Vol. 25, № 8. – P. 1–4.
144. Intraoperative thoracic epidural anaesthesia attenuates stress-induced immunosuppression in patients undergoing major abdominal surgery / O. Ahlers, I. Nachtigall, J. Lenze, [et al.] // Br. J. Anaesth. - 2008. - Vol. 101, № 6. - P. 781–787.

145. Is routine ultrasound guidance for central line placement beneficial? / M.J. Martin, F.A. Husain, M. Piesman [et al.] // A prospective analysis. *Curr. Surg.* – 2004. – Vol. 61, № 7. – P. 1–9.
146. Ivanusic, J. A cadaveric study investigating the mechanism of action of erector spinae blockade / J. Ivanusic, Y. Konishi, M.J. Barrington // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2018. – Vol. 43, № 5. – P. 67–71.
147. Karmakar, M.K. Thoracic paravertebral block. / M.K. Karmakar // *Anesthesiology* – 2001. – Vol. 95, № 11. - P. 771–780.
148. Kehlet, H. Balanced analgesia: what is it and what are its advantages in postoperative period? / H. Kehlet, M. Werner, F. Perkins // *Drugs.* – 1999. - Vol. 58, № 9. - P. 3 – 7.
149. Kehlet, H. The value of “multimodal” or “balanced analgesia” in postoperative pain treatment / H. Kehlet, J.B. Dahl // *Anesth. Analg.* – 1993. – Vol. 77, № 10. - P. 48 – 56.
150. Kopacz, D.J. Intercostal blocks for thoracic and abdominal surgery / D.J. Kopacz // *Tech. Reg. Anesth. Pain. Manag.* – 1998. – Vol. 2, № 10. – P. 25–29.
151. Lee, Y.-J. Ibuprofen augments pro-inflammatory cytokine release in a mouse model of *Vibrio vulnificus* infection / Y.-J. Lee, Y.-C. Chuang // *Microbiology and Immunology.* – 2010. – Vol. 54, № 9. – P. 542-550.
152. Lennon, F. E. The mu-opioid receptor in cancer progression: is there a direct effect? / F.E. Lennon, J. Moss, P.A. Singleton // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol. 116, № 5. – P. 940–945.
153. Lidocaine stimulates the function of natural killer cells in different experimental settings / J.P. Cata, M.F. Ramirez, J.F. Velasquez, [et al.] // *Anticancer Res.* – 2017. – Vol. 37, №9. – P. 4727–4732.
154. Liou, G.Y. Inflammatory macrophages in pancreatic acinar cell metaplasia and initiation of pancreatic cancer / G.Y. Liou, P. Storz // *Oncoscience.* – 2015. – Vol. 54, № 2. – P. 247–251.

155. Local anaesthetics and regional anaesthesia versus conventional analgesia for preventing persistent postoperative pain in adults and children / E.J. Weinstein, J.L. Levene, M.S. Cohen [et al.] // Cochrane Database Syst. Rev. – 2018. – Vol. 11, № 2. - CD007105.
156. Local Anesthesia for Port Catheter Placement in Oncology Patients: An Alternative to Landmark Technique Using Ultrasound-Guided Superficial Cervical Plexus Block – A Prospective Randomized Study / H. Akelma, F. Salik, M. Bıçak [et al.] // Journal of Oncology. - 2019. - Vol. 10, № 4. - P. 1-10.
157. Low-Volume Local Anesthetics for C5 and Supraclavicular Nerve Blocks for Mid and Lateral Clavicle Surgery. A Case Series / S. Diwan, A. Nair, L. Sermeus, [et al.] // A & A Practice. – 2020. – Vol.14, № 12. – P. 13-22.
158. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From, the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council / R. Chou, D.B. Gordon, O.A. de Leon-Casasola [et al.] // J. Pain. – 2016. - Vol. 17, № 2. – P. 31-57.
159. Marik, P.E. The immune response to surgery and trauma: implications for treatment / P.E. Marik, M. Flemmer // J. Trauma. Acute. Care. Surg. - 2012. – Vol. 73, № 8. – P. 801-813.
160. Massage for perioperative pain and anxiety in placement of vascular access devices / J. Rosen, L. Rebecca, B. Michele [et al.] // Adv. Mind. Body. Med. – 2013. – Vol. 27, № 1. – P. 12-23.
161. Mechanism of cancer pain / B.L. Schmidt, D.T. Hamamoto, D.A. Simone [et al.] // Mol. Interv. – 2010. – Vol. 54, № 10. – P. 164-178.
162. Mense, S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain / S. Mense // Pain. – 1993. – Vol. 54, № 5. – P. 241–289.
163. Multimodal Analgesia, Current Concepts, and Acute Pain Considerations / E. M. Helander, B. L. Menard, C. M. Harmon [et al.] // Current Pain and Headache Reports. – 2017. – Vol. 21, № 1. – P. 8 - 16.

164. Munshey, F. Early experience with PECS 1 block for Port-a-Cath insertion or removal in children at a single institution / F. Munshey, R. J. Ramamurthi, Tsui Ban. // *Journal of Clinical Anesthesia*. – 2018. – Vol. 49, № 4. – P. 63–64.
165. Nehring, S.M. C-Reactive Protein / S.M. Nehring, A. Goyal, B.C. Patel // *StatPearls* [Электронный ресурс]. - Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 – Режим доступа: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/ NBK441843>.
166. Neuraxial Cytokines in Pain States / G. Gonçalves dos Santos, L. Delay, T. L. Yaksh [et. al] // *Frontiers in Immunology*. – 2020. – Vol. 10, № 61. – P. 33 - 42.
167. Nielsen, T.D. Relevance of cutaneous nerve blocks / T.D. Nielsen // *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. – 2022. – Vol. 47, № 1. – P. 15-19.
168. Nociceptive activation in spinal cord and brain persists during deep general anesthesia / G. Lichtner, R. Auksztulewicz, E. Kirilina [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2018. – Vol. 121, № 3. – P. 291–302.
169. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs dampen the cytokine and antibody response to SARSCoV-2 infection / J.S. Chen, M.M. Alfajaro, R.D. Chow [et al.] // *J. Virol.* – 2021. - Vol. 95, №7. – P. 14-21.
170. Non-steroidal anti-inflammatory drugs, tumour immunity and immunotherapy / M. Hussain, A. Javeed, M. Ashraf [et al.] // *Pharmacological Research*. – 2012. – Vol. 66, №1. - P. 7–18.
171. Novel Strategy of Subcutaneous Implantable Cardioverter Defibrillator Implantation Under Regional Anesthesia / O. Braver, M. Semyonov, Y. Reina [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia*. – 2019. – Vol. 33, № 9. – P. 2513-2516.
172. NSAIDs affect dendritic cell cytokine production / T.K. Raaijmakers, R.J.E. van den Bijgaart, G.J. Scheffer [et al.] // *PLOS ONE*. – 2022. - Vol.17, № 10. – P. 1-16.
173. Onkal, R. Molecular pharmacology of voltage-gated sodium channel expression in metastatic disease: clinical potential of neonatal Nav1.5 in breast cancer /

- R. Onkal, M.B. Djamgoz // *Eur. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 62, № 5. – P. 206–219.
174. Opioids for cancer pain - an overview of Cochrane reviews / P.J. Wiffen, B. Wee, S. Derry [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 7, №5. – CD012592.
 175. Outcome of 350 implanted chest ports placed by interventional radiologists / P.C. Shetty, M.K. Mody, D.J. Kastan [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 1997. – Vol. 89, № 8. – P. 61–51.
 176. Overexpression of the μ -opioid receptor in human non-small cell lung cancer promotes Akt and mTOR activation, tumor growth, and metastasis / F.E. Lennon, T. Mirzapioazova, B. Mambetsariev [et al.] // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol. 116, № 12. – P. 857–867.
 177. Ozen, V. Ultrasound-guided, combined application of selective supraclavicular nerve and low-dose interscalene brachial plexus block in a high-risk patient / V. Ozen // *Hippocratia.* – 2019. – Vol. 23, №1. – P. 25-27.
 178. Pai, B.H. PECS block for an ICD implantation in the super obese patient / B.H. Pai, A. N. Shariat, H. V. Bhatt // *Journal of Clinical Anesthesia.* – 2019. – Vol. 57, № 3. – P. 110–111.
 179. Paice, J. A. Chronic treatment-related pain in cancer survivors / J. A. Paice // *Pain.* – 2011. – Vol. 15, № 2. – P. 84–93.
 180. Pain in cancer survivors / P.A. Glare, P.S. Davies, E. Finlay [et. al] // *J. Clin. Oncol.* - 2014. – Vol. 32, № 11. – P. 17-39.
 181. Pandey, N. Outpatient Placement of Subcutaneous Venous Access Ports Reduces the Rate of Infection and Dehiscence Compared with Inpatient Placement / N. Pandey, J. L. Chittams, S. O. Trerotola // *Journal of Vascular and Interventional Radiology.* – 2013. – Vol. 24, № 6. - P. 849–854.
 182. Pandit, J.J. Superficial or deep cervical plexus block for carotid endarterectomy: a systematic review of complications / J.J. Pandit, R. Satya-Krishna, P. Gration // *Br. J. Anaesth.* – 2007. – Vol. 99, № 1. – P. 59-69.

183. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review / E. Maund, C. McDaid, S. Rice [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2011. – Vol. 106, № 4. – P. 292–297.
184. Pectoral Nerve Blocks Decrease Postoperative Pain and Opioid Use After Pacemaker or Implantable Cardioverter-Defibrillator Placement in Children / J. K. Yang, D. S. Char, K. S. Motonaga [et al.] // *Heart Rhythm.* – 2020. – Vol. 17, № 8. – P. 1346 – 1353.
185. Pectoral nerves block for periprocedural analgesia in patients undergoing CIED implantation / B. Kaushal, S. Chauhan, R. Magoon [et al.] // *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine.* – 2020. – Vol. 39, №5. – P. 619-621.
186. Pectoralis (PecS) Nerve Block 1 for Port-A-Cath Removal and Central Venous Catheter (CVC) Replacement / M. Renzini, U. Ripani, L. Golia [et al.] // *Med Glas (Zenica).* – 2020. – Vol. 17, № 2. – P. 352 - 355.
187. Pectoralis-II Myofascial Block and Analgesia in Breast Cancer Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis / N. Hussain, R. Brull, C.J.L. McCartney [et al.] // *Anesthesiology.* – 2019. – Vol. 131, №3. – P. 630-648.
188. Perioperative Breast Analgesia / G. E. Woodworth, R. M. J. Ivie, S. M. Nelson [et al.] // *Regional Anesthesia and Pain Medicine.* - 2017. – Vol. 42, № 5. – P. 609–631.
189. Perkins, F.M. Chronic pain as an outcome of surgery. A review of predictive factors / F.M. Perkins, H. Kehlet // *Anesthesiology.* – 2000. – Vol. 93, №11. – P. 23–33.
190. Portnow, J. Assessment of pain caused by invasive procedures in cancer patients / J. Portnow, C. Lim, S.A. Grossman // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* – 2003. – Vol. 35, № 3. – P. 32-37.
191. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged / J.L. Apfelbaum, C. Chen, S.S. Mehta [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2003. - Vol. 97, № 7. - P. 534–540.

192. Practices and predictors of analgesic interventions for adults undergoing painful procedures / K.A. Puntillo, L.R. Wild, A.B. Morris [et al.] // *Am. J. Crit. Care.* – 2002. – Vol. 11, № 5. – P. 20–29.
193. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review / H.Y.V. Ip, A. Abrishami, P.W.H. Peng [et al.] // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 111, № 8. – P. 657–677.
194. Preemptive port site local anesthesia in gynecologic laparoscopy: A randomized, controlled trial / F. Ghezzi, A. Cromi, V. Bergamini [et al.] // *Journal of Minimally Invasive Gynecology.* – 2005. – Vol. 12, № 3. – P. 210–215.
195. Preoperative predictors of poor acute postoperative pain control: a systematic review and meta-analysis / M.M. Yang, R.L. Hartley, A.A. Leung [et al.] // *BMJ Open.* - 2019. – Vol. 57, № 9. – P. 251-259.
196. Prevalence of pain in patients with cancer: a systematic review of the past 40 years / M.H. Beuken-van Everdingen, J.M. de Rijke, A.G. Kessels [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2007. – Vol. 18, № 1. - P. 37-49.
197. Purcell, N. Novel use of the PECS II block for upper limb fistula surgery / N. Purcell, D. Wu // *Anaesthesia.* – 2014. - Vol. 57, № 11. – P. 45-52.
198. Quality improvement in postoperative pain management: Results from the QUIPS project / W. Meissner, S. Mescha, J. Rothaug [et al.] // *Dtsch. Arztebl. Int.* – 2008. – Vol. 105, № 8. – P. 65–70.
199. Quality of cancer pain management: an update of a systematic review of undertreatment of patients with cancer / M.T. Greco, A. Roberto, O. Corli [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2014. – Vol. 32, № 12. – P. 49-54.
200. Radiologic placement of implantable chest ports in pediatric patients / J.M. Lorenz, B. Funaki, H. T. Van [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2001. – Vol. 176, № 5. – P. 991–1004.
201. Radiological placement of peripheral central venous access ports at the forearm. Technical results and long-term outcome in 391 patients / M. Lenhart, S. Schätzler, C. Manke [et al.] // *Ro. Fo.* - 2010. – Vol. 182, № 9. – P. 20–28.

202. Ramirez, M.F. The effect of clinically therapeutic plasma concentrations of lidocaine on natural killer cell cytotoxicity / M.F. Ramirez, P. Tran, J.P. Cata // *Reg. Anesth. Pain. Med.* – 2015. – Vol. 40, № 5. – P. 43–48.
203. Regional anesthesia/analgesia and the risk of cancer recurrence and mortality after prostatectomy: a meta-analysis / B.M. Lee, G. V. Singh, J.A. Karam [et al.] // *Pain Manag.* – 2015. – Vol. 20, № 5. – P. 38- 95.
204. Regional Techniques for Cardiac and Cardiac-Related Procedures / A. J.C. Mittnacht, A. Shariat, M. M. Weiner [et al.] // *Journal of Cardiothoracic and Vascular Anesthesia.* – 2018. – Vol. 78, № 9. – P. 83-92.
205. Registered Nurses' Association of Ontario RNAO. Ontario: Assessment and Device Selection for Vascular Access; [Электронный ресурс]. - 2022. – Режим доступа: <http://rnao.ca/bpg/guidelines/assessment-and-device-selection-vascular-access>.
206. Ren, K. Role of interleukin-1 β during pain and inflammation / K. Ren, R. Torres // *Brain Research Reviews.* – 2009. -Vol. 60, № 1. – P. 57–64.
207. Reply to the article entitled ultrasound description of Pecs II (modified Pecs I): a novel approach to breast surgery / L.A. Sopena-Zubiria, A. Cuellar-Martinez, J.C. Galan Gutierrez [et al.] // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* – 2013. – Vol. 60, №2. – P. 95.
208. Risk factors for joint symptoms in patients enrolled in the ATAC trial: a retrospective, exploratory analysis / I. Sestak, J. Cuzick, F. Sapunar [et al.] // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 86, № 9. – P. 66–72.
209. Russon, K. Upper limb blocks / K. Russon, T. Pickworth, W. Harrop-Griffiths. // *Anesthesia.* – 2010. – Vol. 65, № 4. – P. 48–56.
210. Sacerdote, P. Experimental evidence for immunomodulatory effects of opioids / P. Sacerdote, E. Limiroli, L. Gaspani // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2003. – Vol. 52, № 1. – P. 106 - 116.
211. Safety of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in major gastrointestinal surgery: a prospective, multicenter cohort study / Z. Abbas, S. Abburu, Z. R. Bakewel [et al.] // *World J. Surg.* – 2017. – Vol. 41, № 8. – P. 47–55.

212. Sato, M. Comparison of general anesthesia and monitored anesthesia care in patients undergoing breast cancer surgery using a combination of ultrasound-guided thoracic paravertebral block and local infiltration anesthesia: a retrospective study / M. Sato, G. Shirakami, K. Fukuda // *J. Anesth.* – 2016. – Vol. 30, № 8. – P. 244–251.
213. Schwarz, R.E. Subcutaneously implanted central venous access devices in cancer patients: a prospective analysis / R.E. Schwarz, J.S. Groeger, D.G. Coit // *Cancer.* – 1997. – Vol. 79, № 11. – P. 35–40.
214. Seifert, S. Patient-Controlled Sedation in Port Implantation (PACSPI 1) – A feasibility trial / S. Seifert, K. Taxbro, F. Hammarskjold // *BJA.* – 2022. – Vol. 93, №10. – P. 26 – 34.
215. Selective blockade of supraclavicular nerves and upper trunk of brachial plexus “The SCUT block” towards a site-specific regional anaesthesia strategy for clavicle surgeries - A descriptive study / T. Sivashanmugam, A. Areti, E. Selvam[et al.] // *Indian Journal of Anaesthesia.* – 2021. – Vol. 65, № 9. – P. 656-661.
216. Serratus plane block: a novel ultrasound-guided thoracic wall nerve block / R. Blanco, T. Parras, J.G. McDonnell [et al.] // *Anaesthesia.* – 2013. – Vol. 68, № 11. – P. 1107–1113.
217. Shin, H.J. Ultrasound-guided subcutaneous cervical plexus block for carotid endarterectomy in a patient with chronic obstructive pulmonary disease / H.J. Shin, H.N. Yu, S.Z. Yoon // *J. Anesth.* – 2014. – Vol. 28, № 3. – P. 45-53.
218. Silveira, R.C. O cuidado de enfermagem e o cateter de Hickman: a busca de evidências / R.C. Silveira // *Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo.* - 2005. – Vol. 32, №2. – P. 23-32.
219. Single-shot pectoral plane (PECs I and PECs II) blocks versus continuous local anesthetic infusion analgesia or both after non-ambulatory breast-cancer surgery: a prospective, randomized, double-blind trial / P. O'Scanail, S. Keane, V. Wall [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2018. – Vol. 120, № 4. – P. 846-853.

220. Small, C. Acute postoperative pain management / C. Small, H. Laycock // British Journal of Surgery. – 2020. – Vol. 107, № 2. – P. 70–80.
221. Sultana, A. Special indications for opioid free anaesthesia and analgesia, patient and procedure related: including obesity, sleep apnoea, chronic obstructive pulmonary disease, complex regional pain syndromes, opioid addiction and cancer surgery / A. Sultana, D. Torres, R. Schumann // Best. Pract. Res. Clin. Anaesthesiol. – 2017. – Vol. 31, № 11. – P. 547–560.
222. Sun, F. Therapeutic mechanisms of ibuprofen, prednisone and betamethasone in osteoarthritis" / F. Sun, Y. Zhang, Q. Li // Molecular Medicine Reports. – 2017. - Vol. 15, № 2. - P. 981-987.
223. Supraclavicular nerve and superior trunk block for surgical treatment of clavicle fracture in a patient with Steinert's disease - Case report / L. D. C. Pinto, C. H. R. Silva, P. M. S. da Gonçalves [et al.] // Brazilian Journal of Anesthesiology. – 2018. – Vol. 69, № 1. – P. 99-103.
224. Surgical anatomy of the pectoral nerves and the pectoral musculature / A. Porzionato, V. Macchi, C. Stecco[et al.] // Clin. Anat. – 2012. - Vol. 25, №5. - P.59-75.
225. Sustained adrenergic signaling promotes intratumoral innervation through BDNF induction / J.K. Allen, G.N. Armaiz-Pena, A.S. Nagaraja, [et al.] // Cancer Res. – 2018. – Vol. 78, № 12. - P. 233–242.
226. Tanelian, D. L. Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and C-fiber discharges produced by acute injury / D.L. Tanelian, M.B. MacIver // Anesthesiology. – 1991. – Vol. 74, № 9. – P. 934–936.
227. Techniques to Optimize Multimodal Analgesia in Ambulatory Surgery / A. Prabhakar, J. N. Cefalu, J. S. Rowe [et al.] // Current Pain and Headache Reports. – 2017. – Vol. 21, № 5. – P. 16 – 22.
228. Teichgräber, U. K. Central Venous Port Systems as an Integral Part of Chemotherapy / U.K. Teichgräber, R. Pfitzmann, H.A. Hofmann//Dtsch. Arztebl. Int. – 2011. – Vol. 108, № 9. – P. 147-154.

229. Thallaj, A. Ultrasound guidance of uncommon nerve blocks / A. Thallaj // Saudi J. Anaesth. – 2011. – Vol. 5, № 1. – P. 95-104.
230. The analgesic effect of wound infiltration with local anesthetics after breast surgery: a qualitative systematic review / N. Byager, M.S. Hansen, O. Mathiesen [et al.] // Acta. Anaesthesiol. Scand. – 2014. - Vol. 58, № 11. – P. 402–410.
231. The analgesic efficacy of pre-operative bilateral erector spinae plane (ESP) blocks in patients having ventral hernia repair / K. J. Chin, S. Adhikary, N. Sarwani [et al.] // Anaesthesia. – 2017. – Vol. 72, № 4. – P. 52–60.
232. The Edmonton Classification System for Cancer Pain: Comparison of pain classification features and pain intensity across diverse palliative care settings in eight countries / C.L. Nekolaichuk, R.L. Fainsinger, N. Aass [et al.] // J. Palliat. Med. – 2013. – Vol. 16, № 5. – P. 16-23.
233. The effect of PECS-1 blocks on postoperative pain in total implantable venous access port catheter (TIVAP) insertion / Ö. Pişkin, A. Bülent, B. Çağdaş [et al.] // J.Vasc. Access. - 2021. – Vol. 45, № 9. – P. 78-83.
234. The effect of virtual reality on pain, fear, and anxiety during access of a port with huber needle in pediatric hematology-oncology patients: Randomized controlled trial / Ö. G. Gülçin, B. Murat, A. Yeşim [et al.] // Eur. J. Oncol. Nurs. – 2021. – Vol. 50, № 10. – P. 73-86.
235. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: A systematic review and meta-analysis / A. L. Marsland, C. Walsh, K. Lockwood [et al.] // Brain, Behavior, and Immunity. – 2017. – Vol. 54, № 4. – P. 34-45.
236. The Efficacy of Preemptive Analgesia for Acute Postoperative Pain Management: A Meta-Analysis / C. K.-S. Ong, P. Lirk, R. A. Seymour [et al.] // Anesthesia & Analgesia. – 2005. – Vol. 100, № 3. – P. 757 –773.
237. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging / M. B. Amin, F. L. Greene, S. B. Edge [et al.] // CA: A Cancer Journal for Clinician. – 2017. – Vol. 67, № 2. – P. 93–99.

238. The erector spinae plane block / M. Forero, S. Adhikary, H. Lopez [et al.] // Reg. Anesth. Pain. Med. – 2016. – Vol. 41, № 3. – P. 21–27.
239. The impact of anesthetic techniques on survival for patients with colorectal cancer: evidence based on six studies / X. Sun, C. Yang, K. Li [et al.] // Hepatogastroenterology. – 2015. – Vol. 62, №5. – P. 299 - 302.
240. The Pecs Anesthetic Blockade: Correlation between Imaging and Histology / B. Versyck, G. Groen, G.-J. van Geffen [et al.] // Clinical Anatomy. - 2019. – Vol. 21, № 10. – P. 23-29.
241. Thomas, M. Advances in Oncoanaesthesia and Cancer Pain / M. Thomas // Cancer Treatment and Research Communications. – 2021. – Vol. 29, № 3. – P.246–254.
242. Totally implantable femoral vein catheters in cancer patients / N. Wolosker, G. Yazbek, M. Munia [et al.] // Eur. J. Surg. Oncol. – 2004. – Vol. 30, № 7. – P.771-775.
243. Totally implantable venous access ports via the external jugular vein: safety and effectiveness for young pediatric patients / H.L. Tsai, C.S. Liu, J.W. Chang [et al.] // J. Pediatr. Hematol. Oncol. – 2008. – Vol. 30, №10. – P. 36–48.
244. Totally implantable venous catheters for chemotherapy: experience in 500 patients / N. Wolosker, G. Yazbek, K. Nishinari [et al.] // Sao Paulo Med. J. – 2004. – Vol. 122, № 4. - P. 47-51.
245. Totally implantable venous catheters: insertion via internal jugular vein with pocket implantation in the arm is an alternative for diseased thoracic walls / A.E. Zerati, N. Wolosker, J.M. Motta-Leal-Filho [et al.] // J. Vasc. Access. – 2012. – Vol. 13, № 1. – P. 71-74.
246. Totally implanted venous and arterial access system to replace external catheters in cancer treatment / J.E. Niederhuber, W. Ensminger, J.W. Gyves [et al.] // Surgery. – 1982. - Vol. 92, № 4. – P. 706-712.
247. Towards an Effective and Safe Treatment of Inflammatory Pain: A Delphi-Guided Expert Consensus / G. Varrassi, E. Alon, M. Bagnasco [et al.] // Adv Ther. – 2019. – Vol. 36, № 10. – P. 2618-2637.

248. Ueshima, H. Blocking of multiple anterior branches of intercostal nerves (Th2–6) using a transversus thoracic muscle plane block / H. Ueshima, A. Kitamura // *Reg. Anesth. Pain. Med.* – 2015. – Vol. 40, № 5. – P. 38-53.
249. Ultrasonic locating devices for central venous cannulation: meta-analysis / D. Hind, N. Calvert, R. Mc Williams [et al.] // *BMJ.* – 2003. – Vol. 45, № 7. – P. 327–341.
250. Ultrasound guided supraclavicular nerve blockade: first technical description and the relevance for shoulder surgery under regional anesthesia / J. Maybin, P. Townsley, N. Bedforth [et al.] // *Anaesthesia.* – 2011. – Vol. 66, № 10. – P. 53-59.
251. Ultrasound-guided bilateral erector spinae block versus tumescent anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing reduction mammoplasty: a randomized controlled study / G. Oksuz, F. Bilgen, M. Arslan [et al.] // *Aesthetic. Plast. Surg.* – 2019. – Vol. 43, №9. – P. 291–296.
252. Ultrasound-guided central venous catheterization in cancer patients improves the success rate of cannulation and reduces mechanical complications: a prospective observational study of 1,978 consecutive catheterizations / L. Cavanna, G. Civardi, D. Vallisa [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* – 2010. – Vol.19, №8. – P. 79 - 91.
253. Ultrasound- guided combined pectoral nerve block and axillary venipuncture for implantation of cardiac implantable electronic devices / S. Bozyel, A. Yalınız, T. Aksu [et al.] // *Pacing and Clinical Electrophysiology.* – 2019. – Vol. 42, №7. – P. 1026-1031.
254. Ultrasound-guided greater auricular nerve block as sole anesthetic for ear surgery / M. K. Ritchie, A. W. Colin, W. G. Brian[et al.] // *Clin. Pract.* - 2016. – Vol. 56, №2. – P. 856 - 867.
255. Update on prevalence of pain in patients with cancer: systematic review and meta-analysis / M.H. Beuken-van Everdingen, L.M. Hochstenbach, E.A. Joosten // *J. Pain Symptom Manage.* – 2016. – Vol. 51, № 6. – P. 70–90.

256. Urmey, W.F. Digital pressure during interscalene block is clinically ineffective in preventing anesthetic spread to the cervical plexus / W.F. Urmey, P. Grossi, N.E. Sharrock [et al.] // *Anesthesia and Analgesia*. – 1996. – Vol. 83, №4. – P. 66–70.
257. Valdés-Vilches, L. F. Anesthesia for Clavicular Fracture. Selective Supraclavicular Nerve Block Is the Key / L. F. Valdés-Vilches, M. J. Sánchez-del Águila // *Regional Anesthesia and Pain Medicine*. - 2014. – Vol. 39, №3. – P. 258–259.
258. Vane, J.R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs / J.R. Vane // *Nature (London) New Biology*. – 1971. – Vol. 232, № 9. – P. 232-235.
259. Venkatachalam, K. TRP channels / K. Venkatachalam, C. Montell // *Annu. Rev. Biochem.* – 2007. – Vol. 76, № 6. – P. 387-417.
260. Versyck, B. Prospective double blind randomized placebo-controlled clinical trial of the pectoral nerves (Pecs) block type II / B. Versyck, G.J. van Geffen, P. Van Houwe // *J. Clin. Anesth.* – 2017. – Vol. 40, № 5. – P. 46-50.
261. Wallace, A.M., Wallace M.S. Postmastectomy and postthoracotomy pain / A.M. Wallace, M.S. Wallace // *Anesthesiol. Clin. North. Am.* – 1997. – Vol. 15, №5. – P. 353–370.
262. Walsh, D. Palliative Medicine. / D. Walsh. – Philadelphia: Saunders Elsevier, 2009. – 1520 p.
263. Watt, D. G. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review / D.G. Watt, P.G. Horgan, D.C. McMillan // *Surgery*. – 2015. – Vol. 157, № 3. – P. 62-80.
264. Windebank, A.J. Chemotherapy-induced neuropathy / A.J. Windebank, W. Grisold // *J. Peripher. Nerv. Syst.* – 2008. – Vol. 13, № 2. – P. 27–46.
265. Woolf, C.J. Pain: moving from symptom control towards mechanism-specific pharmacologic management / C.J. Woolf // *Ann. Intern. Med.* – 2004. – Vol. 140, № 4. – P. 41 – 51.

266. Zerati, A. E. Cateteres venosos totalmente implantáveis: histórico, técnica de implante e complicações / A. E. Zerati, N. Wolosker, L. N. P. de Puech-Leão // *Jornal Vascular Brasileiro*. – 2017. – Vol. 16, № 2. – P. 128–139.
267. Zhang, Jun-Ming. Cytokines, Inflammation, and Pain / J.-M. Zhang, J. An // *International Anesthesiology Clinics*. – 2007. – Vol. 45, № 2. – P. 27–37.
268. Zhang, Q. Comparison of implantable central venous ports with catheter insertion via external jugular cut down and subclavian puncture in children: single center experience / Q. Zhang, L. Jiao, H. Zhou // *Pediatr. Surg. Int.* – 2009. – Vol. 25, № 8. – P. 499–501.
269. Zhao, J. The impact of different anesthesia methods on stress reaction and immune function of the patients with gastric cancer during peri-operative period / J. Zhao, H. Mo // *J. Med. Assoc. Thai.* – 2015. – Vol. 98, №6. – P. 568–573.
270. Zhao-Fleming, H. Effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs on post-surgical complications against the backdrop of the opioid crisis / H. Zhao-Fleming, A. Hand, K. Zhang // *Burn Trauma*. – 2018. – Vol. 25, №6. – P. 765–779.