

На правах рукописи

**АНТИПИН  
ЭДУАРД ЭДУАРДОВИЧ**

**ПЕРИОПЕРАЦИОННАЯ АНАЛЬГЕЗИЯ В СТРУКТУРЕ КОНЦЕПЦИИ  
РАННЕЙ РЕАБИЛИТАЦИИ В АКУШЕРСТВЕ И ГИНЕКОЛОГИИ**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

14.01.20 Анестезиология и реаниматология

Санкт-Петербург  
2017

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

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, профессор Недашковский Эдуард Владимирович

**Официальные оппоненты:**

**Лахин Роман Евгеньевич**, доктор медицинских наук, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации (г.Санкт-Петербург), кафедра анестезиологии и реаниматологии, профессор

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

**Шифман Ефим Муневич**, доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владими르ского», факультет усовершенствования врачей, кафедра анестезиологии и реаниматологии, профессор

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования "Ярославский государственный медицинский университет" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится 16 октября 2017 г. в 10 часов на заседании совета по защите диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук Д 208.087.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д.2).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России по адресу: 194100, Санкт-Петербург, ул. Кантемировская, д. 16 и на сайте: <http://gpmu.org/>

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2017 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета,

доктор медицинских наук, профессор

Жила Николай Григорьевич

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования**

Несмотря на большое количество научно обоснованных данных, свидетельствующих о том, что протоколы ранней послеоперационной реабилитации могут привести к улучшению результатов оперативного лечения, а также активное их внедрение начиная с 90-х годов прошлого столетия [Kehlet, Mogensen, 1999; Eskicioglu и др., 2009; Miller и др., 2014; Carli, 2015; Thiele и др., 2015; Scott и др., 2015], они бросают вызов традиционной хирургической практике, что значительно затрудняет их широкую практическую реализацию [Pearsall и др., 2015; McLeod и др., 2015; Alawadi и др., 2016; Segelman, Nygren, 2014].

Хотя большая часть данных стратегии fast track взята из колоректальной хирургии, многие элементы за рубежом повсеместно используются в оперативной гинекологии, в частности, при радикальной гистерэктомии [Wodlin, Nilsson, 2013; Wijk и др., 2014; Nelson и др., 2016; Torbe и др., 2013; Jerry Jones, 2015]. В акушерстве также происходят изменения, внедрение отдельных элементов протоколов ERAS после кесарева сечения в мировой практике в последние годы происходит пока в ограниченном количестве, но результаты также свидетельствуют о положительном влиянии этой стратегии на течение послеоперационного периода и сокращение осложнений [Wrench и др., 2015; Abell и др., 2014; Dua, Bampoe, Shonfeld, 2016].

В настоящее время все больше доказательств из нескольких рандомизированных контролируемых исследований, систематических обзоров и мета-анализов свидетельствуют о значительных выгодах от использования программ ранней реабилитации [Alawadi и др., 2016; Song и др., 2016; Xiong и др., 2016; Ni и др., 2015]. Однако сохраняются препятствия при внедрении этих лечебных принципов, основанных на доказательной медицине, в повседневную практику [Lyon, Solomon, Harrison, 2014; Dua, Bampoe, Shonfeld, 2016]. Это подтверждается тем фактом, что менее половины пациентов в мире участвуют в программах ранней реабилитации, что периодическая помощь продолжает напоминать борьбу традиционных и инновационных методик [Spanjersberg и др., 2015; Vignali и др., 2016; Gotlib Conn и др., 2015]. Многие хирурги утверждают, что они «не слышали о ранней реабилитации», в то время как другие ссылаются на неадекватную междисциплинарную и социальную поддержку, как препятствие на пути к реализации программы [Pędziwiatr и др., 2015; Walter, Smith, Guillou, 2006].

Несмотря на обширность литературных данных, подтверждающих эффективность расширенной программы восстановления в различных областях хирургии, авторы обзора по

использованию ERAS, Watt D.G. et al. [Watt и др., 2015] приходят к выводу, что на сегодняшний день большинство исследований основываются на субъективных критериях. В связи с этим продолжаются активные поиски доказательных критериев в пользу протоколов ERAS.

В настоящее время для многих операций с хорошо документированным уровнем безопасности и низким количеством осложнений все чаще используется хирургия одного дня. [Nair и др., 2009; Thomas, Agrawal, 2011; Vagts, Bley, Mutz, 2013]. Очевидно, что эти же методы могут быть использованы для быстрого восстановления и снижения времени пребывания в стационаре при других обширных операциях, хотя этот вопрос менее изучен и документирован [Paton и др., 2014; Melnyk и др., 2011].

Концентрации циркулирующих белков послеоперационной острой фазы воспаления и цитокины связаны с величиной реакции на стресс, то есть системной воспалительной реакции на операцию. Хотя признается, что лапароскопическая хирургия снижает послеоперационный воспалительный ответ в колоректальной хирургии, влияние отдельных компонентов протоколов ранней реабилитации с точки зрения острой фазы воспаления, не рассматривались на систематической основе.

За исключением лапароскопической хирургии, объективных признаков влияния отдельных компонентов протоколов ERAS в снижении стрессовой реакции в колоректальной хирургии недостаточно, поэтому поиски предикторов вероятности послеоперационных осложнений могут стать важным шагом в деле стимулирования дальнейших исследований в этой области [Watt и др., 2015].

### **Степень разработки темы исследования**

При работе над диссертацией были изучены коллективные труды и отдельные монографии российских и зарубежных ученых, посвященные раннему восстановлению пациентов после хирургических вмешательств. Проведен детальный обзор методик и новых направлений периоперационного ведения пациенток акушерского и гинекологического профиля в рамках внедрения программ ранней реабилитации.

Многочисленным публикациям исследователей присущ большой диапазон мнений, которые зачастую имеют значительный элемент субъективности, отмечается дефицит объективных данных, основанных на лабораторном подтверждении влияния концепции ранней реабилитации на функциональное состояние организма и реакцию острой фазы воспаления в послеоперационном периоде.

## **Цель исследования**

Улучшение исхода периоперационного лечения пациенток при плановых операциях в акушерстве и гинекологии.

## **Задачи исследования**

1. Оценить эффективность различных регионарных методов послеоперационной анальгезии на восстановление пациенток после планового кесарева сечения
2. Изучить эффективность и безопасность применения программы ранней ускоренной реабилитации при кесаревом сечении в сравнении с традиционным послеоперационным режимом, а также определить влияние использования данной программы на восстановление родильниц и готовность их к самостоятельному уходу за новорожденным.
3. Сравнить влияние различных вариантов послеоперационной анальгезии у пациенток после абдоминальной гистерэктомии на выраженность воспалительной реакции и возможность раннего восстановления.
4. Оценить влияние ранней ускоренной реабилитации на эндокринный и воспалительный ответ у пациенток при абдоминальной гистерэктомии в сравнении с традиционным perioperационным режимом.
5. Определить клинико-экономические достоинства реализации концепции ранней ускоренной реабилитации в акушерстве и гинекологии.

## **Научная новизна**

Впервые показано независимое влияние внедрения протокола ранней реабилитации на восстановление пациенток после кесарева сечения и абдоминальной гистерэктомии. Продемонстрировано неблагоприятное влияние использования традиционного perioperационного режима на течение послеоперационного периода после абдоминальной гистерэктомии.

Впервые в отечественной научной практике показана ассоциация уровня С-реактивного белка в сыворотке крови и эффективности реализации программы ранней реабилитации при операциях в гинекологии.

В данном исследовании впервые в отечественной научной практике отражена ключевая роль анестезиолога в осуществлении концепции ранней ускоренной реабилитации, а также

впервые показаны экономические преимущества данной концепции при оперативных вмешательствах в акушерстве и гинекологии.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Применение концепции ранней ускоренной реабилитации при операциях в акушерстве и гинекологии может способствовать оптимизации периоперационного ведения больных, скорейшей стабилизации состояния матери после хирургического вмешательства и оптимизации её контакта с ребенком, сокращению сроков пребывания в стационаре и сроков реабилитации хирургических больных гинекологического профиля. Внедрение результатов исследования в широкую клиническую практику позволит повысить удовлетворенность пациентов качеством лечения в целом и снизить расходы ЛПУ на оказание медицинской помощи.

Результаты исследования могут быть применены в повседневной клинической практике учреждений родовспоможения, а также гинекологических стационаров в виде стандартов или протоколов, могут быть использованы в научно-педагогическом процессе медицинских вузов России, в том числе на факультетах повышения квалификации врачей.

Научно-практические рекомендации, полученные в результате исследования, внедрены в практическую деятельность родовспомогательных учреждений города и области, муниципальных учреждений здравоохранения «Архангельская областная клиническая больница», «Первая городская клиническая больница» г. Архангельска и «Архангельский областной клинический онкологический диспансер».

Результаты исследования используются в учебно-педагогическом процессе на кафедрах анестезиологии и реаниматологии, а также акушерства и гинекологии Северного государственного медицинского университета, в том числе на факультете повышения квалификации врачей.

### **Методология и методы исследования**

При написании работы в методологическом плане применялась следующая совокупность методов:

1. Клиническое исследование групп пациенток, систематизация их по демографическим показателям, виду и продолжительности оперативных вмешательств. Фиксировалась частота возникновения побочных реакций и послеоперационных осложнений, а также применялась

визуально аналоговые шкалы для оценки уровня боли, удовлетворенности пациенток и послеоперационной усталости.

2. Инструментальная диагностика, исследовалась форсированная жизненная емкость легких и индекс напряжения Баевского.
3. Лабораторная диагностика проводилась на полуавтоматическом анализаторе - ИФА Ридере «Anthos 2020» производства Швеция. Использовались наборы реактивов производства фирмы Вектор-Бест и на анализаторе «Stat Fax» (Awareness Technology, США) из венозной крови.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Блокада местным анестетиком поперечного пространства живота обладает более выраженным анальгетическим эффектом по сравнению с катетеризацией операционной раны после кесарева сечения, при ее использовании отмечается снижение расхода опиоидов, что позволяет раньше активизировать пациенток и обеспечить оптимальный уход за новорожденным.
2. Использование концепции ранней ускоренной реабилитации при кесаревом сечении сокращает сроки восстановления пациенток, снижает выраженность послеоперационного болевого синдрома, количество послеоперационных осложнений и увеличивает возможности матери при уходе за новорожденным.
3. Эпидуральная анальгезия при абдоминальной гистерэктомии обладает более выраженным анальгетическим и опиоидсберегающим эффектом, чем системное введение анальгетиков, но может задерживать активизацию пациенток. Эпидуральная анальгезия и адекватная системная анальгезия оказывают сходное влияние на эндокринный и воспалительный ответ после абдоминальной гистерэктомии.
4. Использование элементов программы ранней реабилитации при абдоминальной гистерэктомии снижает выраженность послеоперационного воспалительного ответа, сокращает сроки восстановления пациенток и снижает количество послеоперационных осложнений.
5. Уровень С-реактивного белка может быть маркером эффективности воздействия программы ранней реабилитации на восстановление пациенток после гистерэктомии.
6. Применение ранней реабилитации у пациенток при акушерских и гинекологических операциях сокращает расходы на пребывание в стационаре.

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

В период с 2011 по 2016 гг. автором лично проведены клинические исследования, проанализированы данные литературных источников по теме диссертации, выполнен статистический анализ данных, которые были получены в ходе исследования, сформулированы основные положения и выводы.

Результаты работы доложены и обсуждены в ходе 38 выступлений на заседаниях областного общества анестезиологов-реаниматологов, научных сессиях Северного государственного медицинского университета, научно-практических конференциях, а также на российских, международных и европейских симпозиумах и конгрессах анестезиологов и реаниматологов.

Апробация состоялась на заседании проблемной комиссии по хирургическим болезням СГМУ 19 мая 2015 года (Протокол № 5/15), номер государственной регистрации работы – 01201252481. По результатам исследования опубликованы 37 печатных работ в отечественной и зарубежной медицинской литературе, из них 13 в изданиях, входящих в перечень рецензируемых научных журналов.

## **Структура и объем работы**

Диссертация состоит из введения, четырех глав (обзор литературы, материалы и методы исследования, результаты исследования, обсуждение результатов исследования), заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, который включает 27 отечественных и 238 зарубежных источника. Работа изложена на 178 страницах, иллюстрирована 21 рисунком и содержит 25 таблиц.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

База проведения исследования ГБУЗ АО «Городской клинический родильный дом им К.Н. Самойловой» г. Архангельска. Протоколы исследования были одобрены Научно-техническим советом и Комитетом по этике Северного государственного медицинского университета (Протокол № 04 от 13 апреля 2011 года).

Для решения поставленных задач была проведена серия проспективных рандомизированных клинических исследований, включающая 233 пациентки, из них 124 акушерского профиля, которым проводилось плановое кесарево сечение и 109 гинекологического профиля, которым была проведена плановая абдоминальная гистерэктомия.

## **Клиническое исследование 1. Оценка эффективности различных регионарных методик послеоперационной анальгезии при кесаревом сечении.**

В проспективное рандомизированное клиническое исследование были включены 59 пациенток, перенесшие операцию планового кесарева сечения. Пациентки были рандомизированы на 2 группы. Операции проводились под спинномозговой анестезией на поясничном уровне L<sub>3</sub>-L<sub>4</sub>, с использованием 0,5% раствора тяжелого бупивакaina в дозе 11 мг.

I группа - 29 пациенток, у которых в послеоперационном периоде проводилась блокада поперечного пространства живота с использованием 0,5 % раствора ропивакаина гидрохлорида билатерально (однократно болюсом по 20 мл с обеих сторон), дополнительно перфалган по 1 г внутривенно перед окончанием операции и в дальнейшем до 3 г в сутки + кетонал 100 мг внутримышечно 2 раза в сутки (группа БПЖ).

II группа - 30 пациенток, где с целью послеоперационной анальгезии в качестве базисного препарата применялся перфалган (внутривенная форма –3 г/сут) в сочетании с НПВС (кетопрофен по 100 мг внутримышечно с интервалом 8-12 часов). Кроме того, у всех пациенток данной группы по завершению операции кесарева сечения под фасцию в послеоперационную рану устанавливался неперфорированный катетер диаметром 1,4 мм для послеоперационного обезболивания посредством болюсных введений 0,5% раствора ропивакаина гидрохлорида по 20 мл 4 раза в сутки (группа катетер в ране). При необходимости в схеме в обеих группах использовался опиоид трамадол.

## **Клиническое исследование 2. Оценка эффективности и безопасности применения программы ранней ускоренной реабилитации при плановом кесаревом сечении по сравнению с традиционным послеоперационным режимом.**

В проспективное рандомизированное исследование было вовлечено 65 пациенток после планового кесарева сечения. Все операции проводились под спинномозговой анестезией на уровне L<sub>3</sub> – L<sub>4</sub>, с использованием 0,5% раствора гипербарического бупивакaina в дозе 11 мг.

Основная группа (ранней реабилитации) - 33 женщин, у которых использовались средства ранней реабилитации – прием жидкости через 1 час после операции, прием твердой пищи и мобилизация после регрессии спинального блока (0 – по шкале Бромейдж). Контрольная группа (традиционного ведения) - 32 женщин с традиционным послеоперационным ведением – пить без ограничений разрешается через 4 часа после операции, энтеральное питание и мобилизация через сутки после операции.

С целью послеоперационной анальгезии в качестве базисного препарата применялся перфалган (внутривенная форма – 3 г/сут) в сочетании с НПВС (кетопрофен по 100 мг внутримышечно с интервалом 8-12 часов). Кроме того, у всех пациенток по завершению операции кесарева сечения под фасцию в послеоперационную рану устанавливался катетер для

послеоперационного обезболивания посредством болясных введений 0,5% раствора ропивакаина гидрохлорида по 20 мл 4 раза в сутки. При необходимости в схеме использовался опиоид трамадол.

Оба исследования включают в себя определение уровня эндокринного стресс-ответа на операционную травму на основании динамики показателей уровня кортизола и глюкозы крови на этапах исследования и оценку выраженности уровня боли в покое и при кашле по визуально-аналоговой шкале (ВАШ). Исследовалась динамика индекса напряжения Баевского (ИН) как интегрального показателя. Оценка частоты возникновения и выраженности побочных эффектов была направлена на регистрацию случаев тошноты и рвоты, оценивалась форсированная жизненная емкость легких по данным спирометрии. Кроме того, определялась удовлетворенность пациенток по модифицированной шкале ВАШ, и их готовности пациенток к самостоятельному уходу за новорожденным.

**Клиническое исследование 3. Оценка эффективности различных методов послеоперационной анальгезии и влияния их на эндокринный и воспалительный ответ после абдоминальной гистерэктомии.**

В проспективное рандомизированное исследование было включено 50 пациенток. Всем пациенткам операция выполнялась под комбинированной спинально-эпидуральной анестезией (бупивакайн 0,5% 11 мг спинально, при необходимости дополнительные болясы 0,75% раствора эпидурально). По окончании операции в группе системной анальгезии (25 женщин) эпидуральный катетер удалялся и проводилась послеоперационная мультиомодальная анальгезия (перфалган + НПВС + трамадол). В группе эпидуральной анальгезии (25 женщин) проводилась продленная эпидуральная анальгезия при помощи постоянной микроструйной инфузии 0,15% раствора ропивакаина гидрохлорида с добавлением 2 мкг/мл фентанила.

Оценивался уровень боли по ВАШ в покое и при кашле на этапах 6, 12 и 24 часа, а также уровни кортизола, гликемии, IL-1 $\beta$  и IL-6 на этапах исследования, потребность дополнительного введения НПВС и опиоидов. Критериями сравнительной оценки были время достижения способности пациенток к передвижению по палате после регрессии спинального блока, частота возникновения кожного зуда, тошноты и рвоты, нарушений мочеиспускания, возможности приема жидкости и пищи через 4 часа после операции, расход антиэметиков, необходимость и объем дополнительной инфузционной терапии, длительность дисфункции кишечника.

**Клиническое исследование 4. Влияние использования программы ранней ускоренной реабилитации на эндокринный и воспалительный ответ. Исследование продолжительности восстановления пациенток после абдоминальной гистерэктомии.**

В проспективном исследовании пациентки, которым проводилась абдоминальная гистерэктомия были рандомизированы на 2 группы: 29 в группе ранней реабилитации и 30 в группе традиционное ведение пациенток. В основной группе использовались элементы программы ранней ускоренной реабилитации. Контрольная группа – пациентки с традиционным periоперационным ведением.

Все операции проводились под спинально-эпидуральной анестезией (0,5% раствор бупивакаина 11 мг спинально + фентанил 0,005% 0,2 мл)

Оценивался уровень боли по ВАШ в покое и при кашле на этапах 6,12 и 24 часа, а также уровень послеоперационной усталости на этапах 24 часа, на 3-е и 7-е сутки после операции. Оценка частоты возникновения и выраженности побочных эффектов будет направлена на регистрацию случаев развития кожного зуда, задержки мочи, появления тошноты, рвоты, вздутия живота и пареза кишечника. Оценивались также уровни эндокринного ответа (кортизол) и гликемии до операции, через 24 часа и на 7-е сутки. Воспалительная реакция оценивалась по динамике уровней IL-1 $\beta$ , IL-6 и С-реактивного белка (СРБ) до операции, через 24 часа и на 7-е сутки.

#### **Исследование 5. Оценка клинико-экономических аспектов внедрения программы ранней ускоренной реабилитации.**

Применялся метод SWOT-анализа и экономический анализ доходов и расходов ЛПУ. Основной целью стратегического планирования внедрения новых методик или технологий является приведение в данном случае лечебной организации в равновесие с внешней средой и поддержание этого баланса в течение долгого времени. Достичь этого баланса можно путем оценки новых программ и услуг с целью максимизации эффективности работы организации. SWOT-анализ является предварительным инструментом принятия решений, что создает основу для этой работы.

#### **Статистическая обработка результатов исследований**

Для статистического анализа использовали пакет прикладных программ Microsoft Excel 2003, SPSS 14.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, США), MedCalc 12.3.0 (MedCalc Software, Бельгия). Полученные данные выражены в виде доли, медианы (25-й-75-й процентили) или среднего арифметического ± стандартное отклонение и обработаны в зависимости от распределения непараметрическим (тесты Краскела-Уоллиса и Манна-Уитни) и параметрическим (one-way ANOVA и post hoc тест с критерием Тьюки или t-тест Стьюдента) методами. Дискретные данные были оценены с помощью  $\chi^2$ -теста и точного критерия Фишера. За уровень статистической значимости принимается величина  $p < 0,05$ . Корреляционные связи между

исследуемыми параметрами оценивались при помощи коэффициента ранговой корреляции Спирмена.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### **1. Эффективность различных регионарных методик обезболивания при кесаревом сечении**

Исследуемые группы были однородны по антропометрическим и демографическим характеристикам, а также по характеру операции и длительности госпитализации.

#### **1.1. Оценка влияния регионарных методик обезболивания после кесарева сечения на динамику выраженности болевого синдрома.**

При оценке уровня боли в покое по ВАШ после регрессии спинального блока, боль в группе БПГЖ была статистически значимо выше, чем в группе катетер в рану и составила 25 (18,7-30) мм и 10 (0-25) мм соответственно (Рисунок 1). Мы считаем, что это обусловлено недостаточным временем для полного развития блокады поперечного пространства живота, тогда как спинальный блок уже регрессировал. В дальнейшее не было выявлено межгрупповых отличий на этапах исследования, и уровень боли в покое хорошо контролировался в обеих группах.

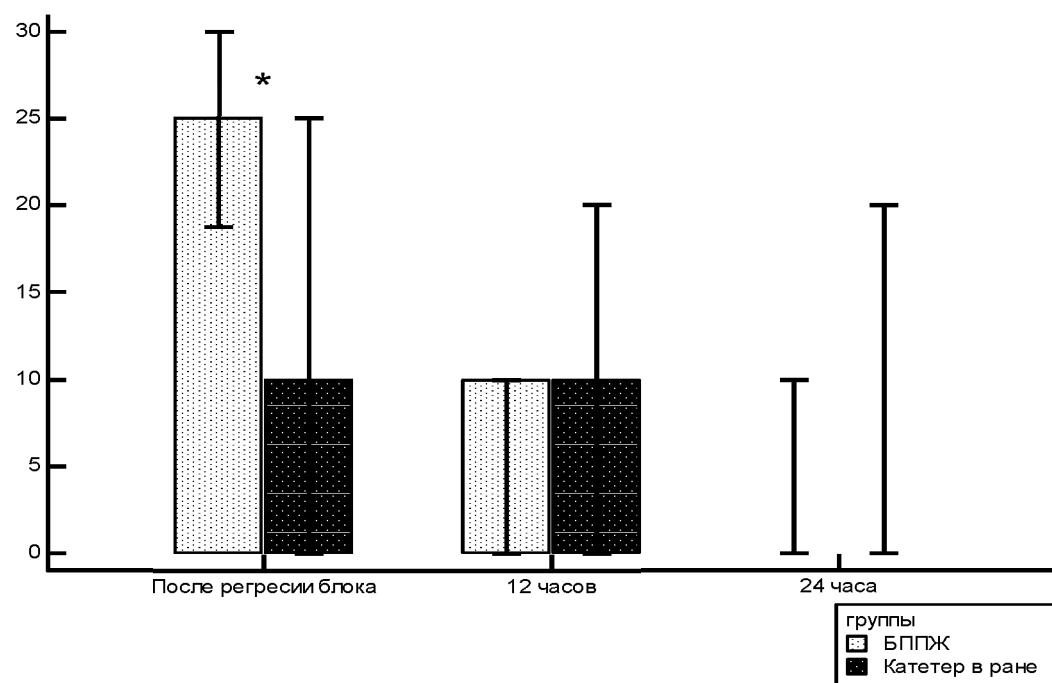


Рисунок 1 - Динамика уровня боли по ВАШ в покое на этапах исследования (n=25).

Сравнение проводилась с помощью анализа Манна-Уитни. \*  $p < 0,05$

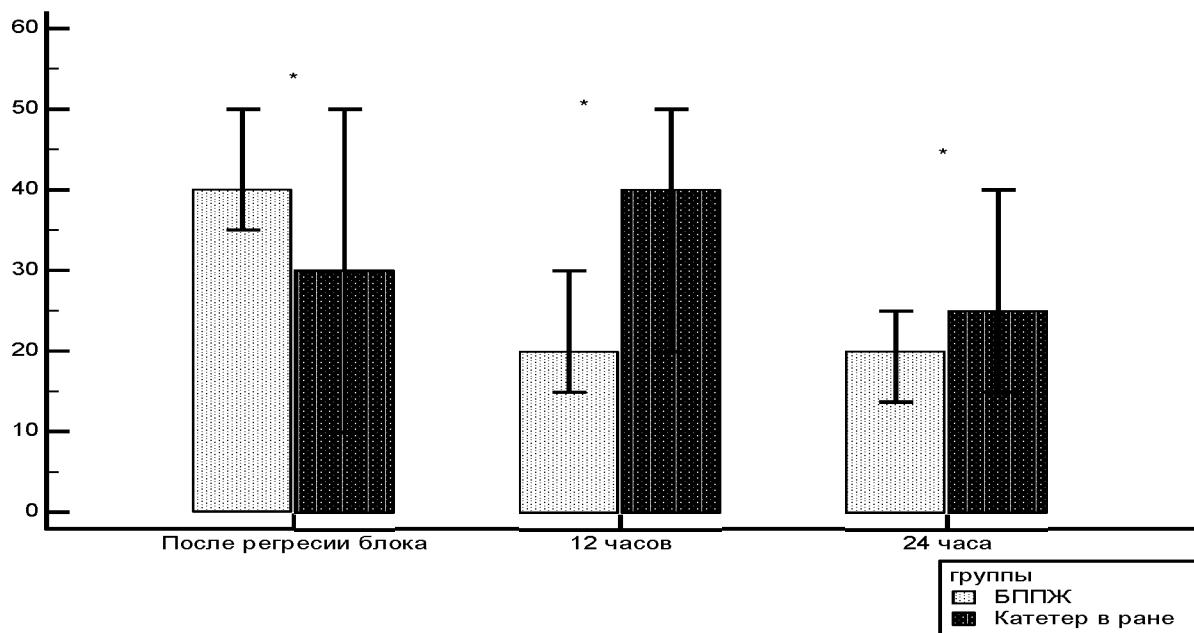


Рисунок 2 - Динамика уровня боли по ВАШ при кашле на этапах исследования (n=25). Сравнение проводилась с помощью анализа Манна-Уитни. \* p <0,05.

На рисунке 2 видно, что первоначально, также, как и при оценке боли в покое, уровень боли по ВАШ в группе БППЖ превышал таковой в группе катетер в рану, что было связано с недостаточным временем, прошедшим после операции для полноценного развития блокады межфасциального пространства. В дальнейшем боль при движении в группе БППЖ хорошо контролировалась на уровне менее 25 мм по шкале ВАШ.

В группе, где использовалось введение местного анестетика в рану оценка боли по ВАШ была статистически значимо выше и составила на этапе 12 часов 40 (20-50) мм, через 24 часа 25(15-40) мм, что требовало дополнительного введения опиоидов.

Данные нашего исследования свидетельствуют о более качественном обезболивании при использовании ультразвук-ассистированной блокады поперечного пространства живота по сравнению с фракционным подфасциальным введением местного анестетика в рану, что позволяет пациенткам быть более активными и самостоятельными.

## 1.2. Влияние обезболивания на уровни кортизола и глюкозы

В нашем исследовании, как видно из таблицы 5, при исходной оценке уровня кортизола в крови рожениц, а также на этапах исследования не было выявлено статистически значимых отличий в исследуемых группах. Кроме того, через 6,12 и 24 часа после операции уровни кортизола не превышали показатели дооперационного периода в обеих группах и не выходили за пределы референсных значений. При оценке уровня глюкозы в сыворотке крови до операции

не было выявлено статистически значимых отличий, в дальнейшем на этапах исследования также не было обнаружено межгрупповых отличий, уровень сахара в исследуемых группах оставался в пределах физиологической нормы беременных.

В недавнем исследовании было установлено, что спинальная анестезия блокирует стрессовую нейроэндокринную реакцию синтеза кортизола и повышения уровня глюкозы в сыворотке крови после плановых оперативных вмешательств [Milosavljevic S. et al. 2014]. Использования блокады поперечного пространства живота после абдоминальной овариоэктомии показало аналогичные результаты [Maghawry K.M. et al. 2015]. Инфильтрация местным анестетиком послеоперационной раны после кесарева сечения также обладает выраженным стресс-лимитирующим эффектом [Bamigboye et al. 2010].

Полученные результаты свидетельствуют, что выбранные нами способы анестезии и послеоперационной анальгезии (спинальная анестезия и мультимодальное обезболивание с использованием регионарных методик) блокируют стрессовую реакцию повышения уровня кортизола и глюкозы в сыворотке крови при кесаревом сечении.

### 1.3. Изменение функции дыхания.

Согласно данным рисунка 3, при исходной оценке жизненной емкости легких до операции не было выявлено межгрупповых различий. На этапе исследования 24 часа отмечается статистически более высокий объем ФЖЕЛ в группе БППЖ, чем в группе катетер в ране, которые составили 2800 (2500-2925) мл и 2200 (1800-2800) соответственно.

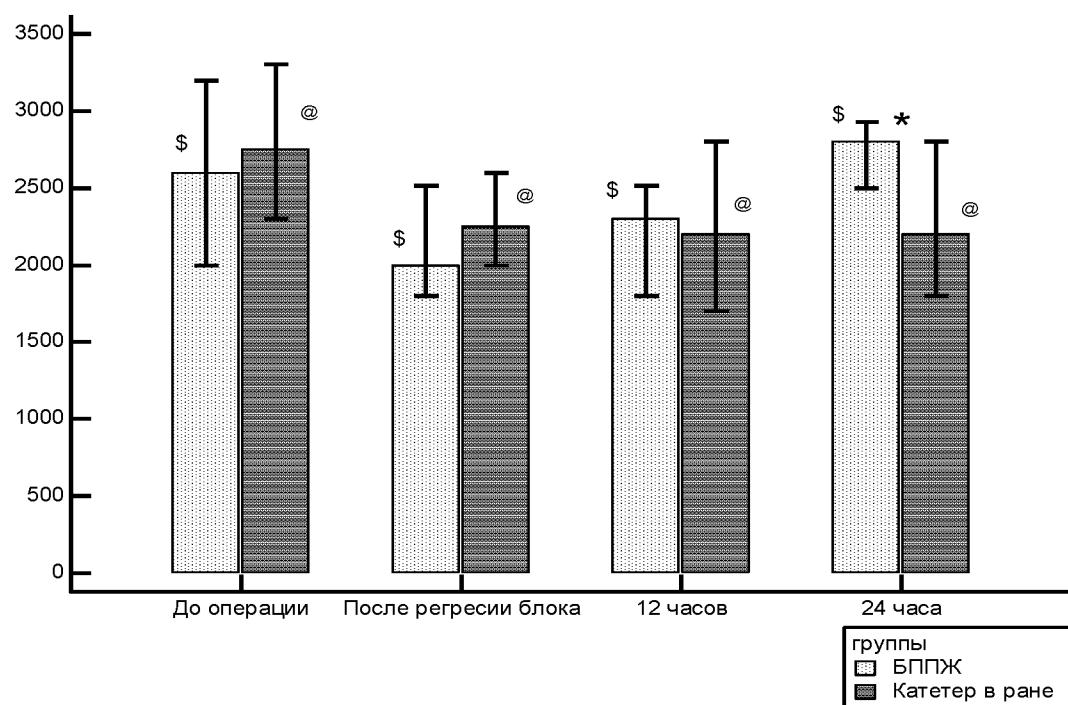


Рисунок 3 - Данные спирометрии на этапах исследования.

Межгрупповые сравнения (мл) проводилась с помощью анализа Краскела-Уоллиса. \*  $p < 0,05$ .

Данные двойного слепого рандомизированного исследования [Basaran B et al. 2015] согласуются с данными нашего исследования. Они обнаружили, что послеоперационный снижение ОВФ1 и ФЖЕЛ было значительно меньше в группе блокады поперечного пространства живота по сравнению с группой мультимодальной системной анальгезии после холецистэктомии ( $P < 0,01$  и  $p < 0,05$ , соответственно).

Данные нашего исследования функции дыхания в послеоперационном периоде косвенно свидетельствуют, что БППЖ обеспечивает более адекватную анальгезию, чем фракционное введение местного анестетика в рану, так как пациентки из этой группы к концу первых суток после операции способны вдохнуть больший объем воздуха и произвести форсированный выдох, напрягая мышцы передней брюшной стенки.

Можно сделать вывод, что в результате большей двигательной активности, связанной с меньшей выраженностью болевого синдрома в группе БППЖ, восстановление пациенток данной группы происходит быстрее, что, по-видимому, способствует стимуляции reparативных процессов.

#### **1.4. Влияние выбранных методик анальгезии на удовлетворенность пациенток и возможность ранней мобилизации**

Таблица 1 - Расход препаратов, частота побочных эффектов и самооценка возможности ухода за новорожденным по модифицированной шкале ВАШ в первые сутки после операции.

| Показатель  | Группы           |                       |
|---|------------------|-----------------------|
|   | БППЖ (n=29)      | Катетер в ране (n=30) |
| Ропивакайн, мг  | 200              | 200                   |
| Перфалган, мг   | 3000             | 3000                  |
| Кетопрофен, мг  | 200              | 200                   |
| Трамадол, 200 мг, число, % пациенток                                | 3-10%            | 26-86%*               |
| Тошнота, число, %   | 1-0,3%           | 12-40%*               |
| Рвота, число, %   | 0%               | 6-20%*                |
| Самооценка возможности ухода за новорожденным через 24 часа, баллы. | $3.98 \pm 0,3^*$ | $2.64 \pm 0.4^*$      |

Среднее ± стандартное отклонение; \*  $p < 0,05$  между группами.

При самооценке уровня удовлетворенности и возможности ухода за новорожденным (Таблица 1) у 10 пациенток группы катетер в ране на следующие сутки после операции отмечалась мышечная слабость, головокружение при попытке вертикализации.

Кроме того, отмечалась статистически значимая разница в количестве случаев тошноты после операции в группе катетер в ране, чем в группе БППЖ - 86% и 10% соответственно (таблица 7). Рвота также отмечалась чаще в группе катетер в ране – 40% пациенток против 0% в группе БППЖ. Более высокая оценка пациентками группы БППЖ своих возможностей по уходу за новорожденным  $3.98 \pm 0,3$  баллов в сравнении с группой катетер в ране -  $2.64 \pm 0.4$  баллов ( $p < 0,05$ ) в нашем исследовании, вероятно, связана с побочными эффектами опиоида Трамадола, такими как – головокружение, тошнота и рвота, изменение настроения и активности.

В работах других авторов также сообщается, что ТАР-блокада обеспечивает длительное и эффективное обезболивание после кесарева сечения, снижение боли в нижней части живота способствует раннему пероральному питанию, ранней мобилизации, сокращению использования опиоидов и продолжительности пребывания в стационаре [Petersen P.L. et al. 2010, Siddiqui M.R. et al. 2011, Scharine J.D. et al. 2009].

## **2. Оценка эффективности и безопасности применения программы ранней ускоренной реабилитации при плановом кесаревом сечении по сравнению с традиционным послеоперационным режимом.**

Исследуемые группы были однородны по антропометрическим и демографическим характеристикам, а также по характеру операции и длительности госпитализации.

### **2.1. Выраженность послеоперационного болевого синдрома**

После регрессии блока уровень боли в покое был статистически значимо выше в группе БППЖ (Рисунок 4), что было обусловлено с неполным развитием блокады поперечного пространства живота. Уже на этапах 12 и 24 часа не было выявлено достоверных межгрупповых отличий. Режим послеоперационной анальгезии родильниц позволяет достаточно адекватно контролировать болевой синдром после лапаротомии (ВАШ  $<30$  мм) в покое.

В группе традиционного ведения пациенток степень выраженности боли при кашле по ВАШ на протяжении всего периода наблюдения была статистически значимо выше: 12 часов – 20 (10-25) и 35 (18,7-46,2) мм; 24 часа – 15 (10-20) и 25 (15-30) мм соответственно, что потребовало дополнительного введения обезболивающих средств у 27 (86%) пациенток (трамадол 100 мг/сут). В группе ранней реабилитации трамадол использовался у 11 пациенток (34%) (Рисунок 5).

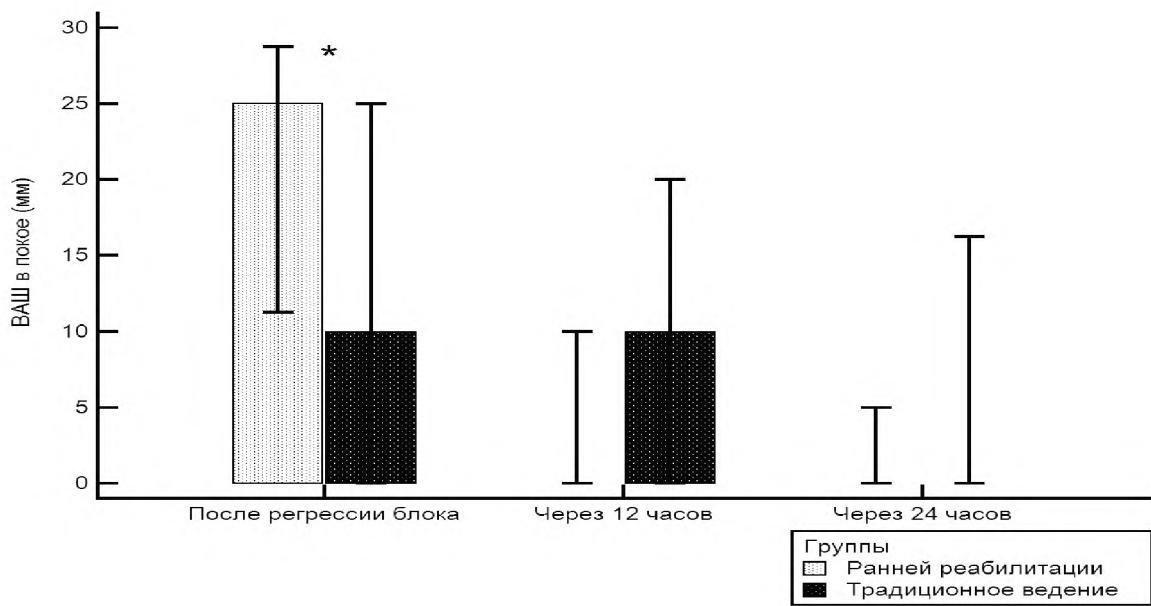


Рисунок 4 - Динамика уровня боли по ВАШ в покое на различных этапах исследования (мм). Сравнение проводилась с помощью анализа Манна-Уитни. \*  $p < 0,05$

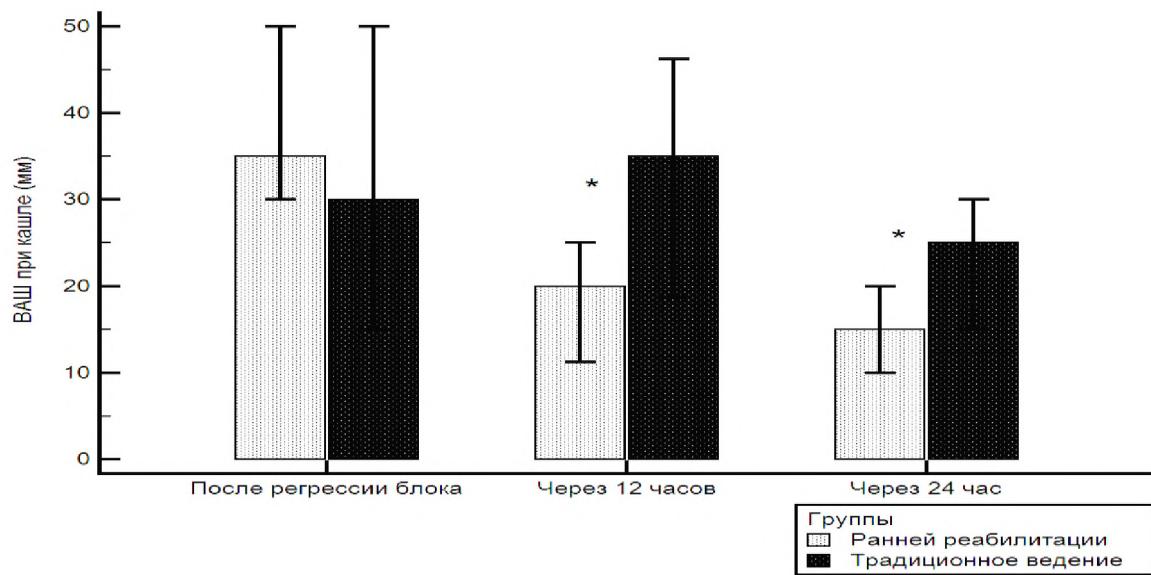


Рисунок 5 - Динамика уровня боли по ВАШ при кашле на различных этапах исследования (мм). Сравнение проводилась с помощью анализа Манна-Уитни. \*  $p < 0,05$ .

Наши данные согласуются с данными аналогичных исследований, которые в своем показали, что использование программы расширенной реабилитации, включающей раннюю мобилизацию пациентов после колэктомии и нефрэктомии уменьшает выраженность болевого

синдрома в первые 48 часов после операции и послеоперационную усталость [Anderson A.D. et al. 2003, Recart A. et al. 2005].

Мы считаем, что изменения, вызванные применением программы ранней реабилитации в нашем исследовании, такие как субъективное улучшение самочувствия, повышение общего эмоционального тонуса и уменьшение тревожности, оказывали положительное влияние на уровень стресс – ответа на операционную травму и снижали уровень послеоперационной боли.

## **2.2. Стress-лимитирующий эффект программы ранней реабилитации.**

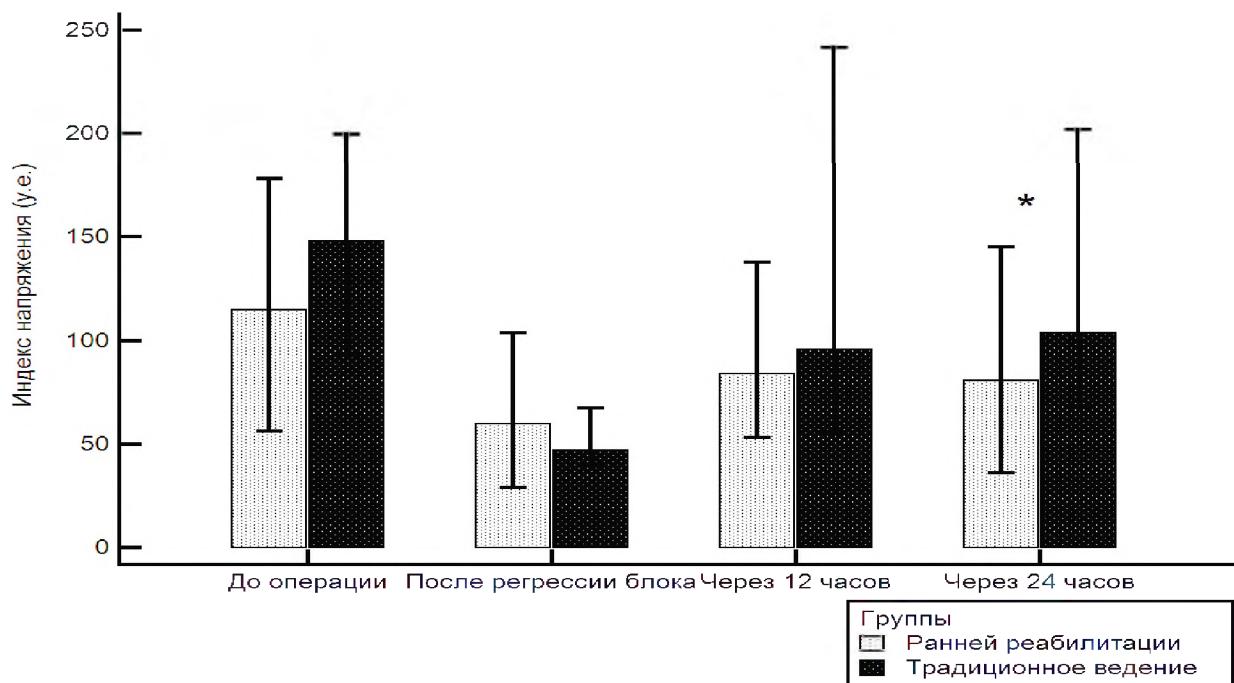


Рисунок 6 - Динамика индекса напряжения Баевского на этапах исследования.

Сравнение проводилась с помощью анализа Манна-Уитни. \*  $p < 0,05$ .

Как видно из рисунка 6 - через 24 часа после операции показатели ИН в группе ранней реабилитации были статистически значимо ниже и соответствовали физиологической норме у всех пациенток в отличие от группы традиционного ведения, где у отдельных пациенток ИН достигал 200 у.е., а суммарно этот показатель составил соответственно 78 (35-144) и 104 (67-202) усл. ед.

В расчете интегрального показателя ИН Баевского мода характеризует активность эндокринного "канала" регуляции, амплитуда моды в числителе отражает симпатическую активность, а разброс кардиоинтервалов (в знаменателе) – активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы. Снижение амплитуды моды свидетельствует о росте вариабельности интервалов R-R, что, даже без одновременного увеличения разброса величин, приводит к снижению ИН Баевского. Флуктуации интервалов RR могут быть потенциально

весьма высокими для низкой средней ЧСС, тем не менее, такие колебания невозможны для высокой средней ЧСС, так как интервалы RR тогда должны стать отрицательными [Sacha J. 2013]. Таким образом, происходит смещение в сторону низких средних величин ЧСС с одновременной модуляцией изменчивости ЧСС, иными словами начинает преобладать вагусное влияние на сердечную деятельность. В нашем исследовании мы наблюдали именно такие изменения, когда в группе ранней реабилитации показатели ИН Баевского спустя 24 часа у большей части пациенток, чем в группе ранней реабилитации, стремились к нормам значений до беременности.

Полученные данные свидетельствуют, что модуляция симпатического тонуса у пациенток в группе, где применялась программа ранней реабилитации, происходит быстрее, чем в группе традиционного ведения. Мы считаем, что использование программы ранней реабилитации способствует более быстрому снижению стресс-ответа на операционную травму.

### **2.3. Изменения дыхательной системы в послеоперационном периоде**

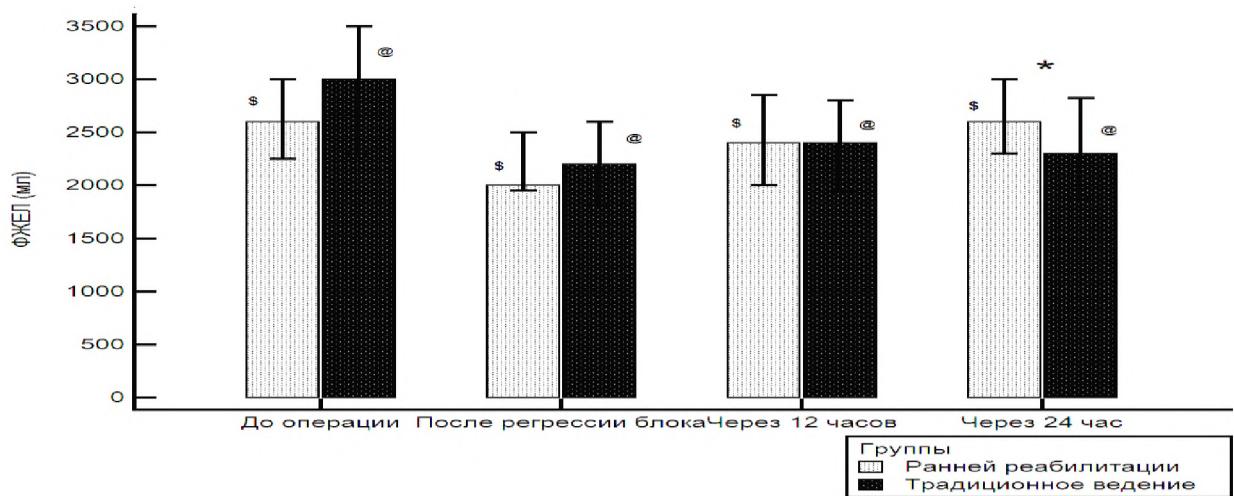


Рисунок 7 - Данные спирометрии на этапах исследования.

Межгрупповое сравнение проводилась с помощью анализа Краскела-Уоллиса. \* p <0,05.

На этапе 24 часа после операции была выявлена статистически значимая разница между группами (Рисунок 7), в группе ранней реабилитации восстановление ФЖЕЛ происходило быстрее - 2600 (2300-3000) мл, чем в группе традиционного ведения пациенток – 2300 (1874-2825) мл. При оценке пробы Генча (время задержки дыхания на выдохе) отмечались достоверные внутригрупповые различия по сравнению с исходными данными. Исходные данные в обеих группах ниже нормы здорового человека (менее 20 секунд), но это характерно для беременных в третьем триместре, восстановление показателей в группе ранней

реабилитации происходит быстрее, начиная с этапа после регрессии спинального блока. Измерения проводились после мобилизации и проведения ЛФК в данной группе пациенток. Показатели составили -20.0(15.0- 25.0) сек. в отличие от группы традиционного ведения, где у пациенток сохранялся постельный режим - 18.0 (14.7 – 25.0) сек.

Аналогичная динамика отмечалась при проведении пробы Штанге (задержка дыхания на вдохе). В тот же период исследования восстановление показателей до значений минимальной нормы не беременных в группе ранней реабилитации происходило быстрее 33.5(25.0 – 44.0) сек. и 30.0(24.2 – 41.2) сек. соответственно.

Тесты с задержкой дыхания на вдохе и выдохе положительно коррелируют с форсированной жизненной емкостью легких и форсированной жизненной емкостью на 1 минуте [Viecili R.B. 2013]. Эти простые тесты могут быть использованы в диагностике нарушения бронхиальной проходимости. В нашем исследовании у пациенток не было заболеваний легких. Но физиологические изменения во время беременности привели к снижению показателей и дальнейшему их восстановлению с различной скоростью в послеоперационном периоде

Исследования других авторов показывают схожие результаты: мультимодальная реабилитация улучшает ФЖЕЛ по сравнению с традиционным послеоперационным режимом, мультимодальная реабилитация предотвращает снижение функции легких и нарушение оксигенации после операций на толстой кишке [Anderson A.D. et al. 2003, и Basse L. et al. 2002].

#### **2.4. Эндокринный стресс-ответ и динамика уровня глюкозы после операции**

Таблица 2 -Динамика уровня кортизола на этапах исследования, нмоль/л.

| Группа                      | До операции    | После регрессии блока | Через 12 часов | Через 24 час   |
|-----------------------------|----------------|-----------------------|----------------|----------------|
| Ранней реабилитации (n =33) | 1169.41±433.81 | 1092.25±508.09        | 859.15±536.33  | 1101.25±453.06 |
| Традиционная (n = 32)       | 1271.27±386.21 | 1256.36±435.57        | 959.75±522.14  | 1106.60±442.03 |

Среднее ± стандартное отклонение p >0,05.

При исходной оценке уровней кортизола в нашем исследовании в исследуемых группах, а также в динамике после операции не было выявлено статистически значимой межгрупповой и внутригрупповой разницы (Таблица 2).

В группе традиционного ведения, где поддерживался режим голода в первые сутки послеоперационного периода, на этапах исследования перед операцией и через 12 часов

уровень глюкозы был статистически значимо ниже, чем в группе ранней реабилитации: 4.2 (4.1-4.7) - 5,1 (4.8-5,3) моль/л и 4.3 (3.6-4.8) - 4.9 (4.8-5,7) моль/л соответственно. Однако в целом в обеих группах уровень глюкозы в сыворотке крови не выходил за пределы референсных значений. Разница в уровне глюкозы между группами, по-видимому, была обусловлена отсутствием нутриционной поддержки в раннем послеоперационном периоде, а также длительным периодом голодания, включающим не менее 12 часов предоперационного периода в группе традиционного ведения.

Полученные результаты свидетельствуют, что ранняя мобилизация и ранний прием пищи через 4 часа после операции не приводят к увеличению эндокринного стресс-ответа, а также повышению резистентности к инсулину на операционную травму и свидетельствуют в пользу ранней ускоренной реабилитации родильниц после кесарева сечения, что согласуется с данными других исследований [L. Mangesi 2002].

На рисунке 8 видно, что в группе ранней реабилитации появления спонтанного стула отмечалось через 50 (48-67,2) часов после операции и лишь у 8 (25%) пациенток потребовалось применение слабительных средств. В группе традиционного ведения пациенток стул был отмечен через 88(71,5-98,5) часов послеоперационного периода, у большей части пациенток данной группы – 22 (67%) использовались слабительные, а у 5 пациенток (15%) – применение очистительных клизм.

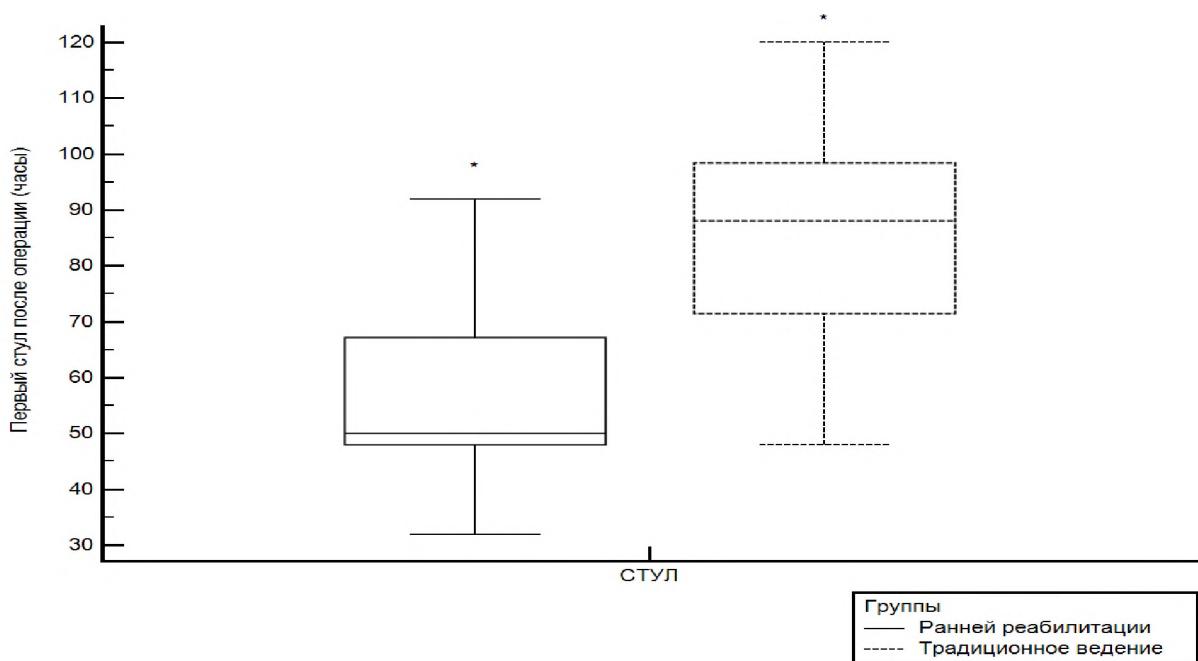


Рисунок 8 - Появление первого спонтанного стула в группах исследования (часы).

Межгрупповое сравнение проводилась с помощью анализа Манна-Уитни. \*  $p < 0,0001$

## **2.5. Послеоперационные осложнения и потребность в дополнительном лечении, а также готовность пациенток к выписке и уходу за младенцем**

Таблица 3 - Расход препаратов, частота побочных эффектов и послеоперационных осложнений в первые сутки после операции.

| Показатель   | Группы                       |                       |
|--|------------------------------|-----------------------|
|  | Ранней реабилитации (n = 32) | Традиционная (n = 33) |
| Ропивакаин, мг/сут                                     | 200                          | 200                   |
| Перфалган, мг/сут                                      | 2000                         | 2000                  |
| Кетопрофен, мг/сут                                     | 200                          | 200                   |
| Трамадол, 100 мг, число и %                            | 8-24%                        | 28-86%*               |
| Расход трамадола, мг                                   | 1200 мг                      | 5600 мг               |
| Тошнота, число и %                                     | 1-2%                         | 9-28%*                |
| Рвота, число и %                                       | 0%                           | 1-2%                  |
| Вздутие живота, число и %                              | 0%                           | 8-23%*                |
| Потребность в дополнительном                           | 0                            | 7 - 22%*              |
| Оценка по ВАШ готовности к выписке домой на 3- е сутки | 4.5±0.3*                     | 2.7±0.3*              |

Среднее ± стандартное отклонение; \*  $p < 0,05$  между группами.

Согласно данным таблицы 9, расход препаратов для анальгезии, кроме опиоидов, в исследуемых группах был идентичным. Статистически значимо чаще в группе традиционного ведения у 28 пациенток (86%) требовалось дополнительное введение трамадола по 100 мг дважды за сутки для достижения адекватного уровня анальгезии, в отличие от группы ранней реабилитации, где введение трамадола потребовалось лишь 8 пациенткам (24%), 4-м из них лишь однократно в дозе 100 мг.

Отмечалась значительная статистически значимая разница в послеоперационном восстановлении функции кишечника. Пациентки из группы ранней реабилитации не испытывали проблем с кишечником, лишь у одной пациентки (2%) отмечалась кратковременная тошнота. 9 пациенток (28%) из группы традиционного ведения испытывали тошноту, как правило во второй половине дня, у 8 пациенток (23%) отмечался парез кишечника, который потребовал дополнительной инфузионной и медикаментозной терапии у 7 пациенток (22%).

Аналогичные данные получили в других исследованиях [Шмаков Р.Г. и др. 2014, Huang N. et al. 2009, Barat Sh. et al. 2015]. Полученные нами результаты свидетельствуют, что

программа ранней ускоренной реабилитации способствует снижению осложнений и раннему восстановлению функции кишечника после кесарева сечения.

Пациентки группы традиционного ведения отмечали меньшую независимость от посторонней помощи, все еще достаточно высокую утомляемость и не выражали желание остаться дома с ребенком один на один. Оценка по модифицированной шкале ВАШ составила соответственно  $4.5 \pm 0.3$  балла в группе ранней реабилитации и  $2.7 \pm 0.3$  балла группе традиционного ведения ( $p < 0.05$ ). Наши данные подтверждаются исследованием других авторов, которые показали, что после внедрения программы раннего восстановления число женщин, способных к выписке на второй день после кесарева сечения, за год возросло на 25% [Wrench I.J. et al. 2015]. Аналогичные результаты были получены и в других исследованиях [Lucas D.N. et al. 2016, E. Coates et al. 2013].

Полученные нами результаты свидетельствуют, что программа ранней ускоренной реабилитации способствует раннему восстановлению родильниц и сокращению сроков пребывания в стационаре.

### **3. Сравнительная эффективность различных методик послеоперационной анальгезии при абдоминальной гистерэктомии и влияние их на реализацию концепции ранней ускоренной реабилитации.**

Исследуемые группы были однородны по антропометрическим и демографическим характеристикам, а также по характеру операции и длительности госпитализации.

#### **3.1. Динамика уровня боли на этапах исследования в группах эпидуральной и системной анальгезии**

При анализе уровня боли по ВАШ в покое на этапах 6 и 24 часа боль была статистически значимо выше в группе системной анальгезии и составила  $8,6 \pm 2,4$  и  $3,4 \pm 1,3$  против  $16,4 \pm 2,5$  и  $9,5 \pm 2,2$ , соответственно, при этом ее уровень оставался в пределах допустимых значений – менее 20 мм. Таким образом, системная мультиodalная анальгезия с использованием опиоидов обеспечивает адекватный контроль боли после абдоминальной гистерэктомии.

Уровень боли по 100 мм визуально-аналоговой шкале на всех этапах исследования в группе ЭА был статистически значимо ниже, чем в группе мультиodalной анальгезии и составил  $16,6 \pm 2,4$ ;  $23,6 \pm 3,0$ ;  $15,5 \pm 2,1$  и 0 мм, против  $34,3 \pm 3,94$ ;  $1,6 \pm 3,1$ ;  $31,1 \pm 2,6$ ;  $10 \pm 2,6$ , соответственно. У 8 пациенток (из группы ЭА), несмотря на использование раствора местного анестетика низкой концентрации и высокое качество анальгезии, отмечалась задержка мобилизации из-за развивающихся тошноты и головокружения, которые были обусловлены симпатической блокадой.

Пациентки из группы системной анальгезии не испытывали боли в покое, но не проявляли активного желания двигаться из-за появления боли в послеоперационной ране при попытке встать на ноги.

Наши результаты согласуются с данными других исследований. Оба метода анальгезии - эпидуральная и внутривенная мультимодальная обеспечивают одинаково хороший результат после гинекологических операций, но учитывая седативные и респираторные эффекты системной анальгезии, ЭА кажется более безопасной [Koç S. et al. 2013]. Данные обзора Ong C.K. свидетельствуют о том, что комбинация парацетамола и НПВС может обеспечить превосходную анальгезию после открытой гистерэктомии [Ong C.K. et al. 2010].

Мы считаем, что по результатам нашего исследования использование послеоперационной эпидуральной анальгезии, несмотря на более качественный обезболивающий эффект не является обязательным и в каждом конкретном случае надо подходить индивидуально, взвешивая соотношение риск/польза.

### **3.2. Влияние на послеоперационный эндокринный и воспалительный стресс-ответ**

При оценке уровней кортизола не выявлено статистически значимых межгрупповых и внутригрупповых отличий в исходных данных и на всех этапах исследования. Уровень кортизола на всех этапах исследования соответствовал нормальным физиологическим показателям здорового человека.

Таблица 4 - Уровень интерлейкина – 6 (IL-6, пг/мл) в группах исследования

|               | Группы                        |                    |                            |                    |
|---------------|-------------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|
|               | Эпидуральная анальгезия n= 25 |                    | Системная анальгезия n= 25 |                    |
|               | Медиана                       | 25 - 75 процентили | Медиана                    | 25 - 75 процентили |
| До операции   | 0,074                         | 0,059 - 0,551      | 0,148                      | 0,000 - 0,605      |
| Через 24 часа | 1,294                         | 0,753 - 3,224      | 1,168                      | 0,786 - 1,761      |
| 7 суток       | 0,371                         | 0,0159 - 1,538     | 0,477                      | 0,000 - 1,400      |

Межгрупповое сравнение проводилась с помощью анализа Манна-Уитни;  $p>0,05$  между группами.

Внутригрупповое сравнение проводилась с помощью анализа Фридмана  $p>0,05$

При анализе уровня интерлейкина-6 (Таблица 4) не было выявлено различий в исходных данных, а также межгрупповых статистически значимых различий на этапах исследования. Кроме того, несмотря на разницу в методиках послеоперационной анальгезии, влияние на воспалительный ответ в послеоперационном периоде не отличается в исследуемых группах, при этом показатели не выходили за пределы референсных значений.

Таблица 5 - Уровень интерлейкина –1β (IL-1β, пг/мл) в группах исследования

|               | Группы                        |                    |                            |                    |
|---------------|-------------------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|
|               | Эпидуральная анальгезия n= 25 |                    | Системная анальгезия n= 25 |                    |
|               | Медиана                       | 25 – 75 процентили | Медиана                    | 25 - 75 процентили |
| До операции   | 0,963                         | 0,750 - 2,176      | 1,352                      | 0,778 - 2,482      |
| Через 24 часа | 0,907                         | 0,667 - 1,593      | 1,111                      | 0,935 - 2,102      |
| 7 суток       | 1,310                         | 1,019 - 4,584      | 1,611                      | 0,620 - 1,984      |

Межгрупповое сравнение проводилась с помощью анализа Манна-Уитни;  $p>0,05$  между группами.

При исследовании уровней ИЛ-1β (Таблица 5) не выявлено статистически значимых межгрупповых и внутригрупповых различий, как при исходной оценке данных, так и на всех этапах исследования. Все показатели оставались в пределах референсных значений.

Блокада ноцицептивных путей эпидуральной анальгезией предотвращает увеличение циркуляции стрессовых гормонов, тем самым сводя к минимуму резистентность к инсулину и ограничивая катаболизм белка и гипергликемию [Carli F.1997, T. Schricker et al. 2004]. Физиологические эффекты эпидуральной анестезии могут уменьшать дыхательные и сердечно - сосудистые осложнения в общей хирургии, а также при урологических и сосудистых операциях, как сообщалось в мета-анализах и рандомизированных контролируемых исследованиях [Popping et al. 2014, Popping et al. 2008]. С другой стороны, мультимодальная системная анальгезия сочетает в себе различные классы лекарственных препаратов, имеющих различные (мультимодальные) фармакологические механизмы действия и кумулятивные или синергетические эффекты, также эффективно нивелирующие развитие послеоперационных патофизиологических факторов стресса [De Cosmo 2015].

Результаты нашего исследования свидетельствует об одинаково эффективном лимитирующем эффекте на эндокринный стресс-ответ как во время операции, так и послеоперационном периоде в обеих группах исследования, несмотря на различие в методиках послеоперационной анальгезии при абдоминальной гистерэктомии.

#### **4. Оценка влияния программы ранней ускоренной реабилитации на восстановление пациенток, а также эндокринный и воспалительный ответ после абдоминальной гистерэктомии.**

Исследуемые группы были однородны по антропометрическим и демографическим характеристикам, а также по характеру операции и длительности госпитализации.

##### **4.1. Оценка влияния на воспалительный и эндокринный стресс-ответ.**

Через 24 часа после операции отмечалось статистически значимое увеличение уровня ИЛ-6 в обеих группах исследования относительно исходного, который, несмотря на больший

рост в группе традиционного ведения пациенток, оставался при этом в пределах референсных значений. К седьмым суткам уровень интерлейкина-6 стремился к значениям, которые были зарегистрированы до операции (Рисунок 9).

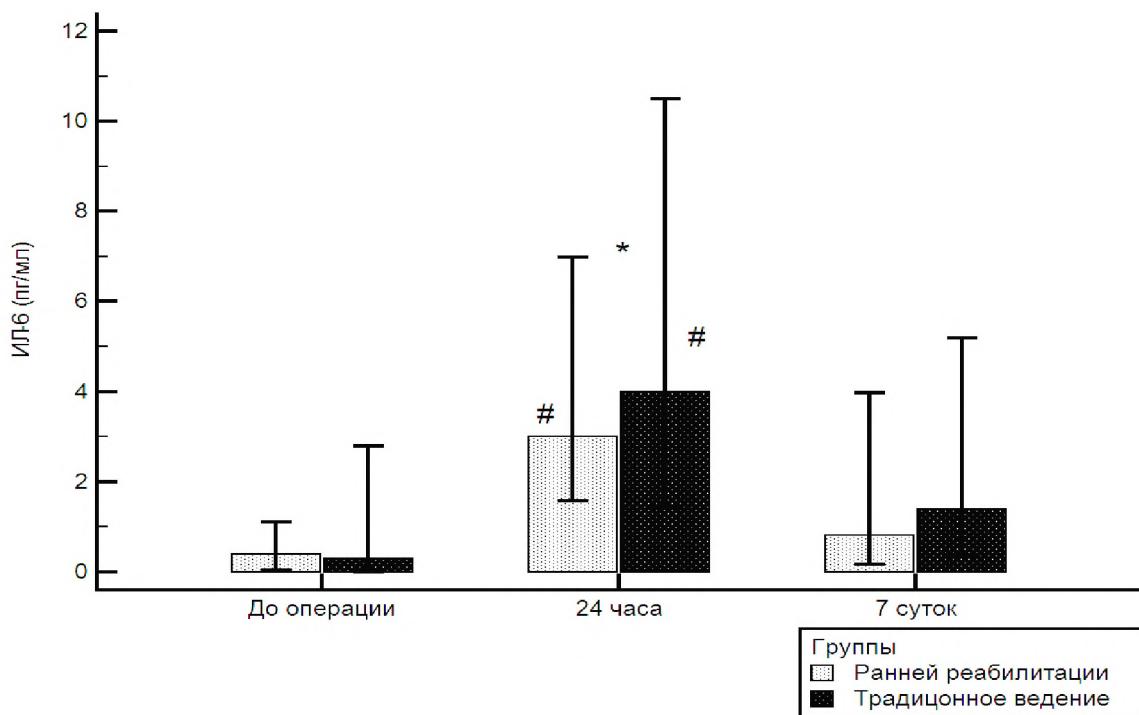


Рисунок 9- Динамика уровней интерлейкина – 6 в группах исследования.

\*  $p < 0.05$  – сравнение проводилось при помощи анализа Манна-Уитни. Внутригрупповое сравнение проводилась с помощью анализа Фридмана #  $p < 0,005$ .

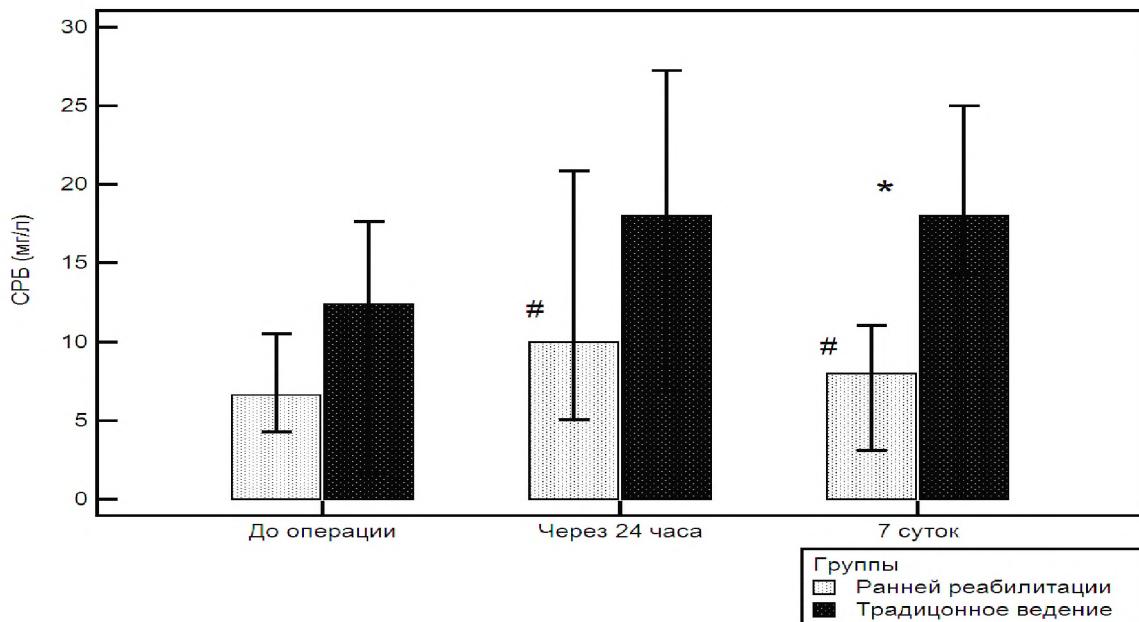


Рисунок 10 - Динамика уровней С-реактивного белка на этапах исследования (мг/л).

Межгрупповое сравнение проводилась с помощью анализа Манна-Уитни. \*  $p=0,001$ .

Внутригрупповое сравнение проводилась с помощью анализа Фридмана #  $p<0,005$ .

При исходной оценке уровня СРБ статистически значимых отличий до операции не было выявлено (Рисунок 10). В дальнейшем, через 24 часа после операции уровень СРБ в группе ранней реабилитации умеренно повысился, но оставался в пределах физиологической нормы, а на 7-е сутки отмечалась тенденция к снижению его уровня в сыворотке кровидо предоперационных значений. Напротив, в группе традиционного ведения, уровень СРБ после значительного повышения (выше референсных значений) на этапе исследования 24 часа, оставался на прежнем уровне до момента выписки пациенток из стационара, достигая значений 18,0 (14.360 - 24.990) мг/л. Референсные значения СРБ в сыворотке крови 0 – 10 мг/л.

СРБ и ИЛ-6, как сообщается, имеют самую сильную корреляцию с величиной хирургической травмы, хотя СРБ, возможно, является наиболее клинически полезным из них. Считается, что это знание формирует основу объективного рассмотрения доказательств влияния протоколов ERAS и их компонентов [Watt D.G. et al. 2015].

Механизм снижения воспалительного ответа на операционную травму при ранней реабилитации не совсем понятен, тем не менее, Айяз Хуссейн [2014] в своем исследовании отмечает, что при обширных абдоминальных операциях поддержание сердечного индекса (СИ) в пределах физиологической нормы сопровождается снижением послеоперационных инфекционных осложнений. В мета-анализе M. Adamina et al [2015] указывают, что отрицательная прогностическая ценность концентрации сывороточного СРБ на 4 день после операции способствует надежному прогнозу послеоперационных инфекционных осложнений. Известно также, что постельный режим способствует снижению сердечного индекса (СИ) [Convertino 1997]. Вероятно, мобилизация пациенток в день операции способствует нормализации СИ и снижению уровня СРБ как маркера общей воспалительной реакции. Следовательно, можно предположить, что традиционный периоперационный режим несет элементы неблагоприятного влияния на течение послеоперационного периода после гистерэктомии.

На протяжении всего периода наблюдения отмечался незначительный рост уровня IL-1 $\beta$  в сыворотке крови в обеих группах исследования, который не превышал пределов референсных значений, также не отмечалось межгрупповых и внутригрупповых статистически значимых отличий. Медиана уровня IL-1 $\beta$  на протяжении всего периода наблюдения была близка к нулю. Учитывая роль IL-1 $\beta$  в возбуждении нейронов периферической нервной системы и ЦНС [Prossin A.R al. 2015], данный феномен свидетельствует о незначительном болевом синдроме на фоне продленной эпидуральной анальгезии в обеих группах исследования, несмотря на интенсивную мобилизацию в день операции в группе ранней реабилитации.

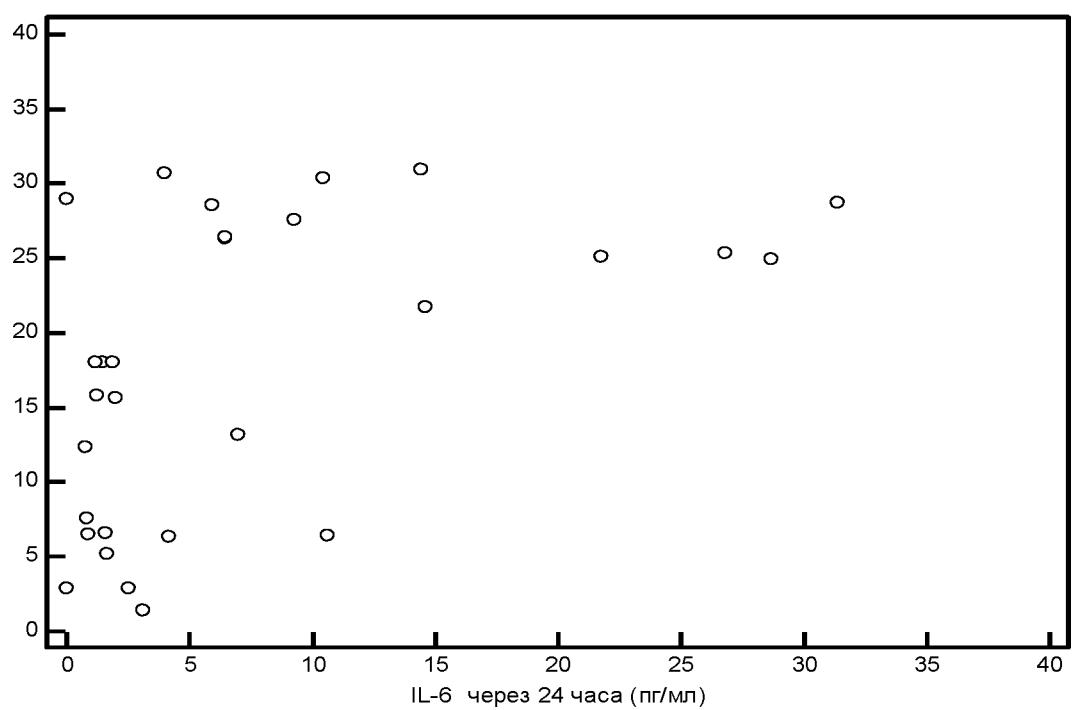


Рисунок 11- Корреляционная зависимость уровней СРБ и IL -6 в группе традиционного ведения пациенток.

Как видно на рисунке 11, в группе традиционного ведения пациенток выявлена положительная корреляция между IL-6 и СРБ на этапе 24 часа после операции ( $\rho=0,45$   $p=0,014$ ).

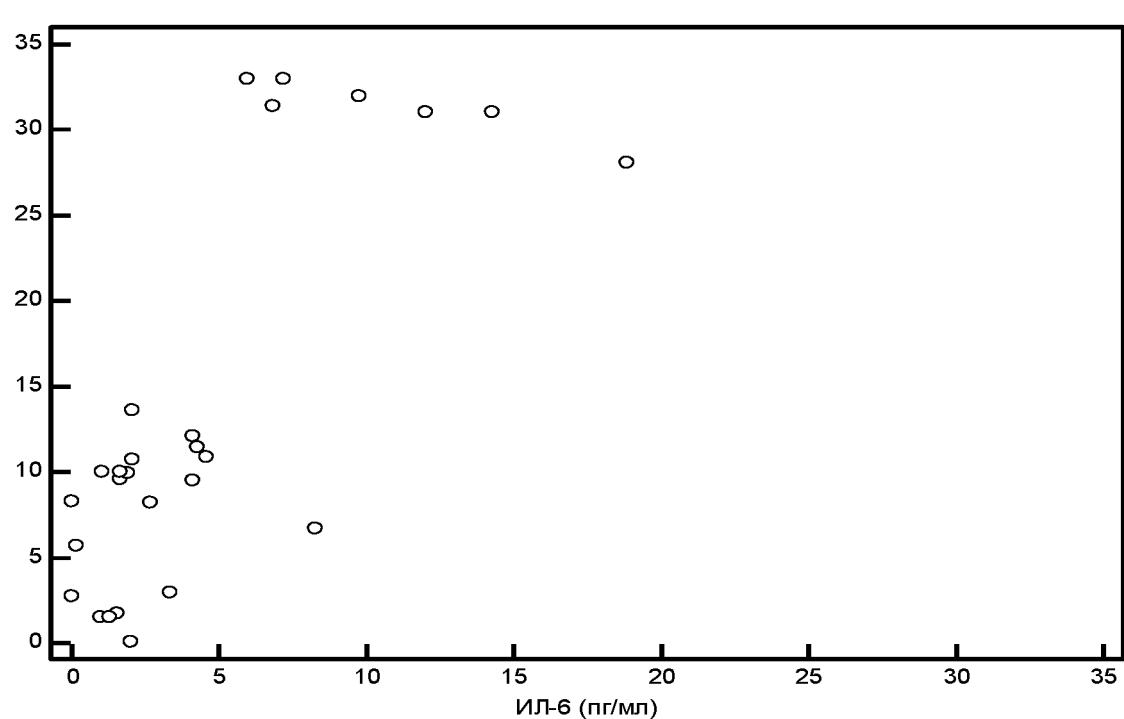


Рисунок 12 - Корреляционная зависимость уровней СРБ и IL-6 в группе ранней реабилитации.

В группе ранней реабилитации (Рисунок 12) выявлена положительная корреляция между интерлейкином-6 и СРБ на этапе 24 часа после операции ( $\rho = 0,71$   $p < 0,0001$ ).

На других этапах исследования (до операции и на 7-е сутки) не было выявлено корреляционной зависимости между уровнями СРБ и IL-6 в обеих группах исследования.

Индукция синтеза С-реактивного белка (СРБ) в гепатоцитах регулируется на уровне транскрипции интерлейкином-6 (ИЛ-6). Эффект интерлейкина-6 усиливается интерлейкином-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ). ИЛ-6 и ИЛ-1 $\beta$  контролируют экспрессию белков острой фазы, активируя транскриptionный фактор С/ЕВР $\beta$  (Усилитель-связывающий белок бета) и ядерный фактор кВ (NF-кВ) [Voleti 2005]. В нашем исследовании данное утверждение подтверждается наличием положительной корреляционной зависимости между уровнями ИЛ-6 и СРБ на этапе исследования 24 часа в группе традиционного ведения.

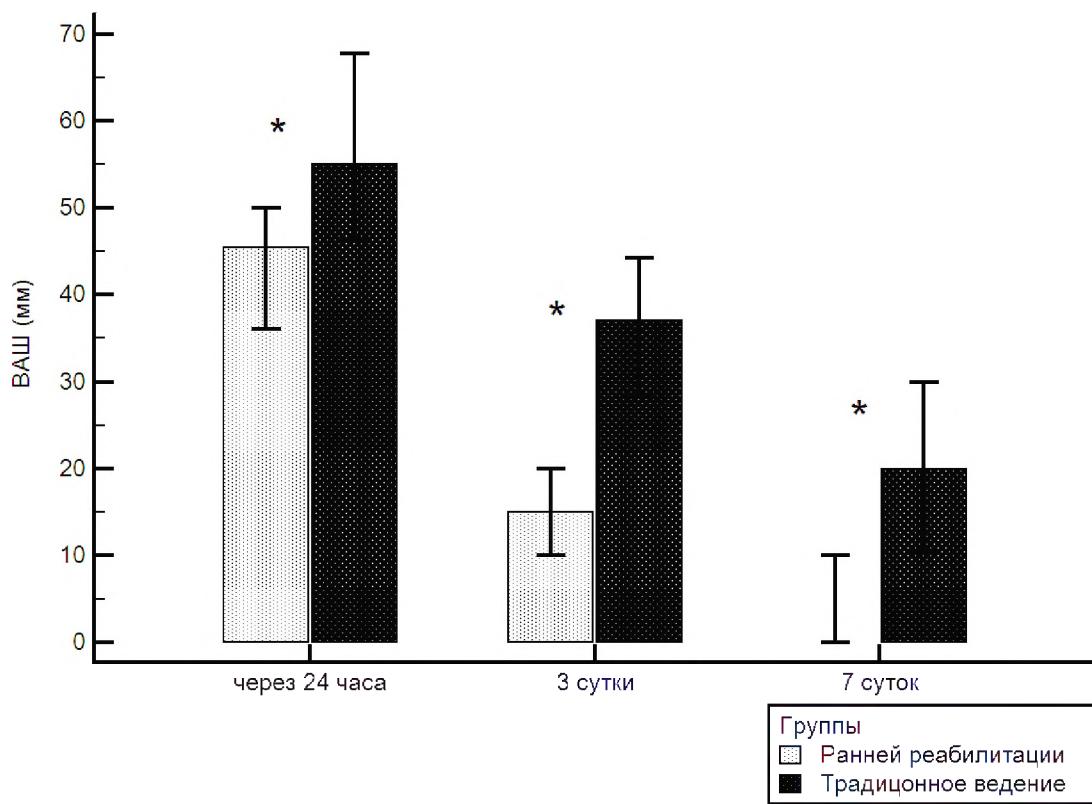


Рисунок 13 - Динамика уровня послеоперационной усталости по ВАШ на этапах исследования. Межгрупповое сравнение проводилось с помощью анализа Манна-Уитни. \*  $p < 0,05$ .

Salmon P. и Hall G.M. разработали теорию послеоперационной усталости, которая включает в себя психологические и культурные механизмы, а также физиологические

изменения [Salmon P. et al. 1997, Hall G.M. et al. 2002]. Послеоперационная усталость является сложной многофакторной проблемой и может быть уменьшена рядом мероприятий, включающих использование минимально инвазивной хирургии, адекватной анальгезией и профилактики нарушения сна. Методы послеоперационной анальгезии были идентичны в обеих группах исследования – продленная эпидуральная анальгезия.

Как видно на рисунке 13, уровень послеоперационной усталости при оценке по модифицированной ВАШ через 24 часа в обеих группах не имел статистически значимой разницы. Тем не менее, согласно полученным данным, уровень послеоперационной усталости в группе традиционного ведения статистически значимо был выше, чем в группе реабилитации на 3-е и 7-е сутки после операции, составив 37.000 (28.500 - 44.250) и 15.000 (10.000 - 20.000) мм, соответственно. На третий сутки послеоперационного периода пациентки группы традиционного ведения все еще отмечали значительную усталость и быструю утомляемость, в то время как пациентки из основной группы испытывали лишь легкое недомогание. Данные нашего исследования свидетельствуют, что использование протокола ранней мультимодальной реабилитации способствует сокращению периода восстановления после гистерэктомии и позволяет, при отсутствии осложнений, выписывать пациенток домой на 3 сутки после операции.

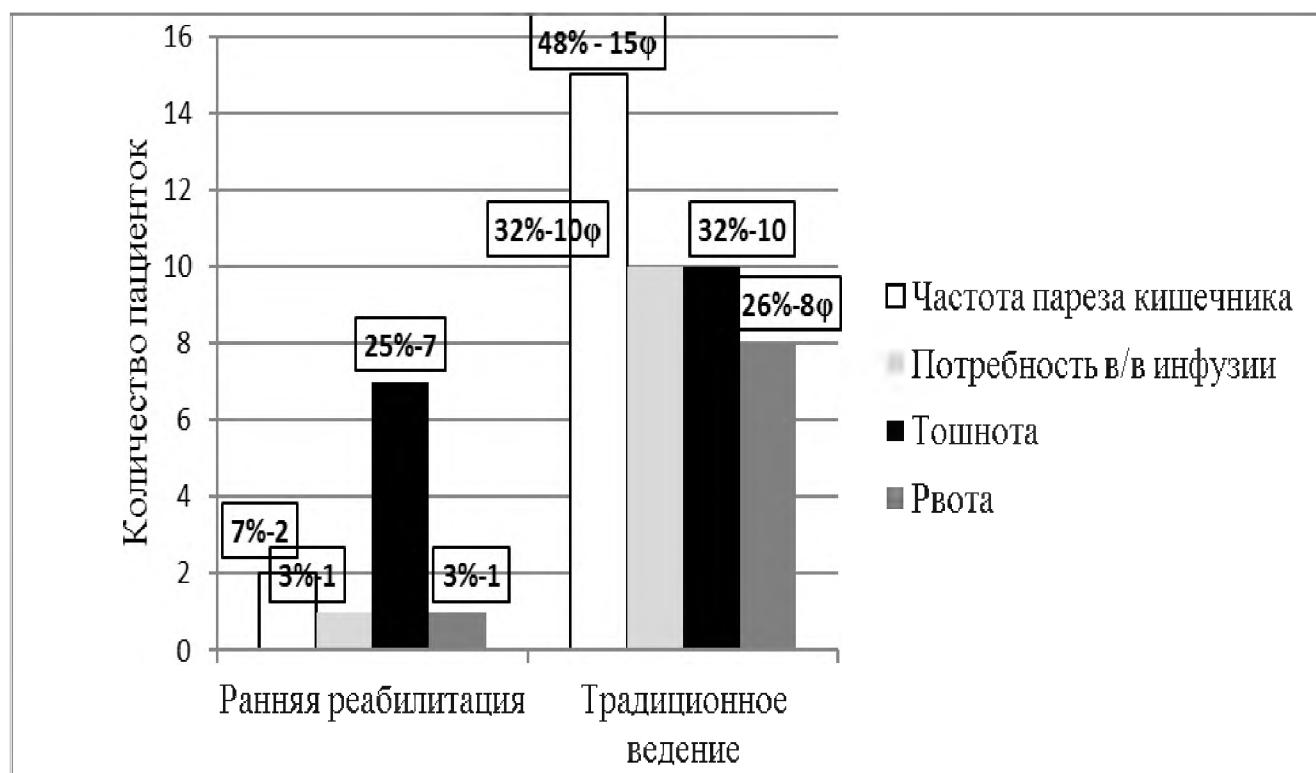


Рисунок 14 - Частота и выраженность послеоперационных осложнений в группах исследования. ф-критерий Фишера <0,05.

Согласно данным рисунка 14, в группе ранней реабилитации парез кишечника на следующее утро после операции отмечался у 2 пациенток и у одной из них потребовалась инфузионная терапия и применение гипертонической клизмы. Тошнота отмечалась у 7 пациенток, у одной из них тошнота сопровождалась рвотой, все случаи ПОТР были связаны с вертикализацией пациенток на фоне продленной эпидуральной анальгезии и не потребовали отмены энтерального питания.

В группе традиционного ведения было выявлено 10 случаев тошноты и 8 случаев рвоты, у этих пациенток не проводилась профилактика ПОТР интраоперационно. Парез кишечника, проявлявшийся вздутием живота, снижением перистальтических шумов и нарушением отхождения газов был отмечен у 15 пациенток и у 10 из них потребовал инфузионной терапии и назначения прозерина и клизмы, что привело к задержке приема пищи.

Объем и состав инфузионных растворов зависел от предпочтений лечащего врача и составил в среднем 1000 мл кристаллоидов. Мы считаем, что раннее энтеральное питание в группе ранней реабилитации способствовало раннему восстановлению функции кишечника и профилактике пареза кишечника.

Наши данные согласуются с результатами аналогичных исследований, которые утверждают, что ускоренная программа реабилитации может значительно сократить время восстановления функции желудочно-кишечного и время пребывания в стационаре у пациентов после тотальной гастрэктомии [Sahoo M.R .et al. 2014].

Данные нашего исследования свидетельствуют о том, что использование элементов программы ранней реабилитации при гистерэктомии, таких как профилактика ПОТР, мобилизация и пероральное питание в день операции независимо способствует раннему восстановлению функции кишечника и снижению случаев ПОТР.

### **5.1. Экономия средств в результате внедрения программы ранней реабилитации при кесаревом сечении**

Как видно из таблицы 6, если время пребывания родильниц сокращается до 4-х суток, мы можем принять больше пациенток и провести на 344 операции больше. При этом сохранив прежней заработную плату и издержки, мы получим экономию средств ТФОМС в размере 6 240 рублей на одну операцию или 7 139 426 рублей в год. Полученные средства экономии мы можем использовать на увеличение заработной платы на 20%, а материальные затраты и содержание увеличить на 15%. При этом сохраняется экономия средств ТФОМС – 1 060 460 рублей в год.

Таблица 6 - Суммы расходов и доходов ЛПУ на операцию кесарево сечение первой категории сложности и возможная экономия с учетом внедрения программы ранней ускоренной реабилитации (руб).

| Доходы и расходы ЛПУ                         | 1 операция<br>100% | Оплата труда и<br>начисления 0,73 | Материал.<br>Затраты 0,13 | Содержание<br>0,13 |
|--|--------------------|-----------------------------------|---------------------------|--------------------|
| 7 дней                                       | 22 267,44          | 16 361,55                         | 2 938,75                  | 2 967,14           |
| 4 дня (коэффи. 0,57)                         | 13 956,10          | 9 326,08                          | 2 938,75                  | 1 691,27           |
| С учетом надбавки за<br>интенсивность 30%    | 16 026,68          | 12 123,91                         | 2 938,75                  | 964,02             |
| экономия с 1 операции                        | 6 240,76           | -                                 | -                         | -                  |
| кол-во опер в год                            | 800                | -                                 | -                         | -                  |
| Сумма экономии с факт.<br>кол-ва операций    | 4 992<br>606,13    | -                                 | -                         | -                  |
| 43% от кол-ва факт<br>операций (800)         | 344                | -                                 | -                         | -                  |
| Кол-во операций при<br>сокращении пребывания | 1144               | -                                 | -                         | -                  |
| Сумма экономии                               |                    | 7 139 426,77 рублей в год         |                           |                    |
| 7 дней                                       | 22 267,44          | 16 361,55                         | 2 938,75                  | 2 967,14           |
| 4 дня (коэффи 0,57)                          | 21 340,46          | 14 548,69                         | 3 379,56                  | 3 412,21           |
| экономия с 1 операции                        | 926,98             | увелич. з/п на<br>20%             | увел. На 15%              | увел. На 15%       |
| кол-во опер. в год                           | 800                | -                                 | -                         | -                  |
| Сумма экономии с<br>факт.кол-ва операций     | 741 580,99         | -                                 | -                         | -                  |
| 43% от кол-ва факт опер<br>(800)             | 344                | -                                 | -                         | -                  |
| Кол-во операций при сокр.<br>дней пребывании | 1144               | -                                 | -                         | -                  |
| Сумма экономии средств<br>ТФОМС              |                    | 1 060 460,82 рублей в год         |                           |                    |

## 5.2. Экономия средств в результате внедрения ранней реабилитации при абдоминальной гистерэктомии

Согласно данным нашего исследования (таблица 7) при сокращении времени послеоперационного пребывания в больнице до 4-х суток экономия средств при прежней заработной плате составит 7 628 рублей на одну операцию или 1 701 000 в год. Что также позволяет увеличить заработную плату на 20% а материальную базу и расходы на содержание пациенток на 15%. При этом сохраняется экономия средств ТФОМС в размере 371 173 рублей.

Таблица 7 - Суммы доходов и расходов ЛПУ на операцию кесарево сечение первой категории сложности и возможная экономия с учетом внедрения программы ранней ускоренной реабилитации (руб).

| Доходы и расходы<br>ЛПУ                   | 1 операция<br>100% средств<br>ТФОМС | Оплата труда,<br>начисления<br>73 % | Матер.<br>Затраты<br>16%        | Содержание<br>11% |
|---|-------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| 7,5 дней                                  | 26 851,26                           | 19 533,78                           | 4 350,34                        | 2 967,14          |
| 4 дня (коэффи. 0,53)                      | 16 275,83                           | 10 352,90                           | 4 350,34                        | 1 572,58          |
| С учетом надбавка за<br>интенсивность 35% | 19 223,13                           | 13 976,42                           | 4 350,34                        | 896,37            |
| экономия с 1 операции                     | 7 628,13                            | -                                   | -                               | -                 |
| кол-во операций в год                     | 156                                 | -                                   | -                               | -                 |
| Сумма экономии с<br>факт. кол-ва операций | 1 189 987,88                        | -                                   | -                               | -                 |
| 43% от кол-ва факт.<br>Опер. (156)        | 67                                  | -                                   | -                               | -                 |
| Кол-во возможных<br>операций              | 223                                 | -                                   | -                               | -                 |
| Сумма экономии в год                      |                                     | 1 701 072,41 рублей                 |                                 |                   |
| Доходы и расходы<br>ЛПУ                   | 1 операция<br>100% средств<br>ТФОМС | Оплата труда,<br>начисления<br>73 % | Материальны<br>е затраты<br>16% | Содержание<br>11% |
| 7,5 дней                                  | 26 851,26                           | 19 533,78                           | 4 350,34                        | 2 967,14          |
| 4 дня (коэффи. 0,53)                      | 25 186,81                           | 16 771,70                           | 5 002,89                        | 3 412,21          |
| экономия с 1 операции                     | 1 664,45                            | увелич. з/п на<br>20%               | увел. на 15%                    | увел. на 15%      |
| кол-во опер в год                         | 156                                 | -                                   | -                               | -                 |
| Сумма экономии с<br>факт. кол-ва операций | 259 654,90                          | -                                   | -                               | -                 |
| 43% от факта. кол-ва<br>операций (800)    | 67                                  | -                                   | -                               | -                 |
| Кол-во операций при<br>сокр. пребывания   | 223                                 | -                                   | -                               | -                 |
| Сумма экономии<br>средств ТФОМС           |                                     | 371 173,35 рублей в год             |                                 |                   |

Таким образом, даже в условиях рецессии экономики, внедрение программ ранней ускоренной реабилитации не только сокращает количество послеоперационных осложнений и улучшает восстановление пациенток, но и способствует повышению заработной платы и улучшения материальной базы учреждении.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итог следует сказать, что регионарные методики послеоперационной анальгезии занимают важное место в структуре раннего послеоперационного восстановления пациенток. Использование нейроаксиальной анестезии в сочетании с различными видами регионарных блокад позволяет адекватно контролировать послеоперационную боль, что способствует ранней активизации пациенток. Внедрение программы ранней реабилитации снижает воспалительный ответ на операционную травму, тем самым сокращая сроки послеоперационного восстановления, увеличивает удовлетворенность пациенток и снижает количество послеоперационных осложнений. В свою очередь, снижение осложнений и ускоренное послеоперационное восстановление сокращает сроки пребывания в стационаре и расходы медицинского учреждения.

Даже в условиях рецессии экономики, внедрение программ ранней ускоренной реабилитации не только сокращает количество послеоперационных осложнений и улучшает восстановление пациенток, но и способствует повышению заработной платы и улучшения материальной базы учреждении.

Тем не менее, возникает необходимость в дальнейших исследованиях, которые позволят оценить возможность наиболее ранней выписки из роддома, которая не будет отражаться на состоянии здоровья матери и ребенка и не приведет к росту повторных госпитализаций. Необходимо также определить, не приведет ли ранняя выписка из стационара к дополнительной нагрузке на патронажную службу и как следствие росту расходов в этой сфере здравоохранения. Дальнейшие исследования должны быть направлены также на определение лабораторных маркеров послеоперационного восстановления пациенток и их корреляционной связи с элементами данной программы.

Кроме того, не смотря на продемонстрированное снижение затрат при использовании концепции ранней ускоренной реабилитации, необходимо определить, существует ли потребность в дополнительном финансировании внедрения данной программы и как это в совокупности повлияет на итоговую экономию средств.

## Выводы

1. Ультразвук-ассистированная билатеральная блокада поперечного пространства живота ропивакаином для послеоперационного обезболивания после кесарева сечения обладает достоверно лучшим анальгетическим и опиоидсберегающим эффектом, чем метод фракционного введения наропина через субфасциальный катетер в послеоперационную рану,

сопровождаясь лучшей удовлетворенностью и большей независимостью пациенток в уходе за новорожденным.

2. Использование элементов программы ранней реабилитации при кесаревом сечении опосредованно снижает уровень послеоперационной боли, частоту и выраженность послеоперационных осложнений.

3. Использование продленной эпидуральной анальгезии после абдоминальной гистерэктомии имеет сходное с системной анальгезией влияние на послеоперационный воспалительный ответ, более выраженные анальгетический и опиоидсберегающий эффекты, но может задерживать раннюю мобилизацию пациенток.

4. Осуществление программы ранней реабилитации при абдоминальной гистерэктомии независимо снижает сроки послеоперационного восстановления пациенток, уменьшает частоту послеоперационных осложнений и выраженность системной воспалительной реакции на операционный стресс, в то время как традиционный periоперационный режим несет элементы неблагоприятного влияния на течение послеоперационного периода после гистерэктомии.

5. Динамика снижения уровня С-реактивного белка в сыворотке крови ассоциируется с эффективностью использования программы ранней реабилитации при абдоминальной гистерэктомии.

6. Внедрение программы ранней реабилитации при акушерских и гинекологических операциях в нашем исследовании позволяет экономить затраты стационара. Сумма экономии составляет 6 240 рублей на одно кесарево сечение и 7 628 рублей на одну операцию абдоминальной гистерэктомии.

### **Практические рекомендации**

Аnestезиологу принадлежит ведущая роль в реализации концепции ранней ускоренной реабилитации при операциях в акушерстве и гинекологии, так как он непосредственно участвует или контролирует большинство компонентов программы, одновременно являясь ведущим звеном междисциплинарного взаимодействия. Таким образом, практические рекомендации для анестезиолога состоят в следующем:

#### **В предоперационном периоде**

1. Подробное информирование пациентки о методике ранней реабилитации, методах анестезии и послеоперационной анальгезии с отказом от рутинной премедикации и длительного предоперационного голодания.

**Во время операции** для хирургов – минимизация операционной травмы (эндоскопическая хирургия), отказ от дренажей и постоянных желудочных зондов

2. Использование анестетиков с быстрым началом и короткой продолжительностью действия.

3. При отсутствии противопоказаний использование нейроаксиальных методик с целью минимизации применения опиоидов.

4. Профилактика послеоперационной тошноты и рвоты, а также наведенной гипотермии.

5. Контроль за инфузионной терапией с целью обеспечения эуволемии.

### **Послеоперационный период**

6. Максимальное применение регионарных методик анальгезии с целью опиоидсберегающего эффекта и создания возможностей для мобилизации пациенток в день операции. Применительно к операции кесарева сечения в послеоперационном периоде рекомендуем под УЗИ навигацией билатеральную БПЛЖ ропивакаином в сравнении с перфузией наропина через субфасциальный катетер в операционную рану.

7. Профилактика и лечение ПОТР с целью обеспечить прием пищи через рот в первые часы послеоперационного периода.

I. При использовании общей анестезии или СМА при кесаревом сечении перед ушиванием раны целесообразно проведение инфильтрации краев раны раствором местного анестетика длительного действия и/или установка многоперфорированного катетера для МА в послеоперационном периоде. Методом выбора может быть БПЛЖ (блокада поперечного пространства живота) с использованием 0,25% раствора бупивакaina гидрохлорида или 0,5% раствора ропивакаина гидрохлорида в дозе 15-20 мл билатерально. При срединной лапаротомии предпочтительно использование блокады влагалища прямой мышцы живота. Всем пациенткам (при отсутствии противопоказаний) назначается: внутривенно парацетамол совместно с традиционными НПВС. При выраженному болевому синдроме (ВАШ>50 мм) добавить сильные опиоиды внутривенно контролируемой пациентом анальгезией или регулярными инъекциями. При средней интенсивности боли (ВАШ=30-50 мм) – слабые опиоиды.

II. Период ограничения приема пищи перед кесаревым сечением может быть сокращен до 6 часов, за 2 часа до начала операции разрешено 100 мл светлой прозрачной жидкости. Непосредственно после регрессии спинального блока и восстановления физиологических функций организма необходимо удалить мочевой катетер и провести мобилизацию пациентки. С этого момента активно поощряются передвижения по палате и коридору и прием твердой пищи без ограничения по объему и составу, тошнота и рвота не являются причиной для отказа от энтерального питания.

III. При использовании спинально-эпидуральной анестезии на абдоминальную гистерэктомию целесообразно продолжение эпидуральной анальгезии в послеоперационном периоде слабоконцентрированными растворами местных анестетиков с добавлением опиоидов – фентанил в дозе 2 мкг/мл. Оптимальная скорость инфузии, свидетельствующая о правильно выбранном уровне катетеризации – 4-6 мл/час. При операциях, сопровождающихся большими потерями жидкости, например, вследствие асцита при раке яичников, целесообразно использовать системную мультимодальную анальгезию в послеоперационном периоде.

IV. При планировании абдоминальной гистерэктомии предоперационный период ограничения приема пищи можно сократить до интервала 6 часов, за 2 часа до операции целесообразен прием светлых прозрачных глюкозосодержащих жидкостей или внутривенная инфузия глюкозы 5% в объеме 250 мл. Отказ от рутинной премедикации, профилактика ПОТР дексаметазоном и ондансетроном, целесообразно использование спинально-эпидуральной анестезии с седацией мидазоламом с последующим переходом на продленную эпидуральную анальгезию. В послеоперационном периоде обязательная мобилизация пациенток в день операции и прием твердой пищи через рот через 4 часа после операции. Прием жидкости через рот в первые сутки должен составить не менее 800 мл. Тошнота и рвота не являются показанием к ограничению кормления, при отсутствии явного вздутия живота. Назогastrальный зонд используется только при развитии стойкого пареза кишечника.

### **СПИСОК РАБОТ, ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Влияние физической реабилитации на характер болевого синдрома у родильниц, перенесших операцию кесарева сечения / Н. П. Антипина, Э. Э. Антипин, С. Л. Совершаева, С. Е. Нестеренко // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2009. – Т. 3. – № 3. – С. 32-35.
2. Поясничная паравертебральная блокада в обезболивании родов / Э. Э. Антипин, Г. И. Мазуров, Д. Н. Уваров, Э. В. Недашковский // Вестник интенсивной терапии. – 2010. – № 1. – С. 39-43.
3. Свирский Д. А. Блокада поперечного пространства живота (БППЖ) как метод послеоперационного обезболивания после кесарева сечения / Д. А. Свирский, Э. Э. Антипин // Бюллетень Северного государственного медицинского университета. – 2010. – № 2 (25). – С. 97-98.
4. Методические рекомендации «Протоколы послеоперационного обезболивания», разработанные ведущими специалистами области и кафедры анестезиологии и реанимации ГОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет» / Д. Н. Уваров, Э. Э. Антипин, Н. П. Антипина, А. В. Левин, М. М. Орлов, Д. Б. Борисов, И. П. Кушев, И. А. Ловков, М. Я.

- Земцовский, И. Г. Волкова, Д. А. Свирский, А. В. Еремеев, М. Ю. Киров, Э. В. Недашковский // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2011. – № 5-6. – С. 43-54.
5. Антипин Э. Э. Протокол послеоперационного обезболивания при кесаревом сечении / Э. Э. Антипин // Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии: сб. материалов IV Всероссийского образовательного конгресса. – Москва, 2011. – С.10.
  6. Реализация принципов Fast track при кесаревом сечении / Э. Э. Антипин, Д. Н. Уваров, Д.А. Свирский, Н.П. Антипина, Э.В. Недашковский, С.Л. Совершаева // **Анестезиология и реаниматология.** – 2011. – № 3. – С. 33-36.
  7. Влияние адреналина на качество послеоперационной эпидуральной анальгезии / Д. Н. Уваров, Э. Э. Антипин, М. Я. Земцовский, Д. Б. Борисов, Э. В. Недашковский // **Анестезиология и реаниматология.** – 2011. – № 3. – С. 66-69.
  8. Антипин Э. Э. Родовая боль – что должен знать анестезиолог / Э. Э. Антипин, Д. Н. Уваров, Э. В. Недашковский // Материалы 4-го Беломорского симпозиума. – Архангельск, 2011. – С. 28-31.
  9. Уваров Д. Н. Протокол периоперационного обезболивания в акушерстве и гинекологии / Д. Н. Уваров, Э. Э. Антипин, Э. В. Недашковский // Мать и дитя: сб. материалов 5-го регионального научного форума. – Геленджик, 2011. – С. 10.
  10. Уваров Д. Н. Проект протокола периоперационного обезболивания при кесаревом сечении / Д. Н. Уваров, Э. Э. Антипин, Э. В. Недашковский // Мать и дитя: сб. материалов 5-го регионального научного форума. – Геленджик, 2011. – С. 9.
  11. Уваров Д. Н. Проект протокола периоперационного обезболивания при экстирпации матки / Д. Н. Уваров, Э. Э. Антипин, Э. В. Недашковский // Мать и дитя: сб. материалов 5-го регионального научного форума. – Геленджик, 2011. – С. 10.
  12. Стратегия ранней ускоренной реабилитации в хирургии – история и перспективы / Э. Э. Антипин, Н. П. Антипина, Д. Н. Уваров, Э. В. Недашковский // Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии: материалы IV Всероссийского Конгресса. – М., 2011. – С. 9-10.
  13. Анестезиологические аспекты концепции ранней реабилитации при абдоминальной гистерэктомии / Э. Э. Антипин, Д. Н. Уваров, Н. П. Антипина, Э. В. Недашковский, С. Л. Совершаева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, Спец. вып. по материалам 5-го международного научного конгресса «Оперативная гинекология - новые технологии». – С. 6-9.
  14. Efficacy and safety of continuous wound analgesia after total abdominal hysterectomy and bilateral salpingoophorectomy / D. Uvarov, M. Zemtsovsky, A. V. Levin, I. G. Volkova, E. E. Antipin // Regional Anesthesia & Pain Medicine. – 2011. – Vol. 36, № 5. – E1-E279.
  15. Эффективность и безопасность продленной инфильтрации ропивакаином операционной раны после экстирпации матки / Д. Н. Уваров, М. Я. Земцовский, Э. Э. Антипин, Д. А. Свирский, А.

В. Левин, Э. В. Недашковский // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2012. – № 6. – С. 18-23.

16. Оценка эффективности блокады поперечного пространства живота как компонента мультимодальной послеоперационной анальгезии после кесарева сечения / Д. А. Свирский, Э. Э. Антипин, Д. Н. Уваров, Э. В. Недашковский // **Анестезиология и реаниматология.** – 2012. – № 6. – С. 33-35.
17. Послеоперационное обезболивание при оперативном родоразрешении / Д. А. Свирский, Э. Э. Антипин, Д. Н. Уваров, Э. В. Недашковский // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2012. – Т. 6, № 4. – С. 5-10.
18. Эффективность и безопасность блокады влагалища прямой мышцы живота при абдоминальных операциях / Д. Н. Уваров, М. Я. Земцовский, Э. Э. Антипин, И. Г. Волкова, А. В. Левин, Э. В. Недашковский // Тезисы XIII съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2012. – С. 111-112.
19. Применение протокола ранней ускоренной реабилитации при абдоминальной гистерэктомии / Э. Э. Антипин, Д. Н. Уваров, Н. П. Антипина, Э. В. Недашковский // Тезисы XIII съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. – СПб., 2012. – С. 204-205
20. Послеоперационная анальгезия местными анестетиками в операционную рану при абдоминальных и гинекологических вмешательствах (обзор литературы) / М. Я. Земцовский, Д. Н. Уваров, Э. Э. Антипин, Э. В. Недашковский // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2013. – № 3. – С. 62-67.
21. Лечение токсического действия МА тяжелой степени у беременных, рожениц и родильниц [Электрон. ресурс]: метод. рекомендации Ассоциации акушерских анестезиологов России / А. В. Куликов, Е. М. Шифман, Д. Н. Уваров, Э. Э. Антипин, Г. В. Филиппович, Э. В. Недашковский. URL: [http://www.critical.ru/consult/content/20\\_13\\_04\\_25\\_treatment-of-toxic-action.html](http://www.critical.ru/consult/content/20_13_04_25_treatment-of-toxic-action.html) (дата обращения 15.06.2017).
22. Анестезия в акушерстве: метод. рекомендации Ассоциации акушерских анестезиологов России / А. В. Куликов, Е. М. Шифман, И. Б. Заболотских, Д. Н. Уваров, Э. Э. Антипин, Э. В. Недашковский. – Екатеринбург, 2013. – 33 с.
23. Effect of enhanced recovery after surgery (ERAS) on secretion of pro-inflammatory cytokines and C-reactive protein C after hysterectomy / E. E. Antypin, D. N. Uvarov, N. P. Antypina, T. G. Semenova, A. Hussain, M. Kirov // European Journal of Anaesthesiology. – 2013. – Vol. 30, Suppl. 51. – P. 13.
24. Efficacy and safety of surgical continuous rectus sheath block after major abdominal surgery / D. Uvarov, E. Antypin, I. Volkova, E. Nedashkovsky, A. Levin, D. Kuznetsov // European Journal of Anaesthesiology. – 2013. – Vol. 30, Suppl. 51. – P. 217.

25. Внутрираневая инфузия местных анестетиков после абдоминальной гистерэктомии: нужен ли еще один метод анальгезии? / Д. Н. Уваров, Э. Э. Антипин, М. Я. Земцовский, Т. П. Смородина, Э. В. Недашковский // **Аnestезиология и реаниматология.** – 2013. – № 5. – С. 8-11.
26. Ранняя мультимодальная реабилитация при абдоминальной гистерэктомии – влияние на послеоперационный период / Э. Э. Антипин, Д. Н. Уваров, Н. П. Антипина, Э. В. Недашковский, С. Л. Совершаева // **Аnestезиология и реаниматология.** – 2013. – № 6. – С. 37-42.
27. Эпидуральная анальгезия в первом периоде родов есть ли альтернатива / Э. Э. Антипин, Д. Н. Уваров, Э.В. Недашковский, И.П. Кушев // **Аnestезиология и реаниматология.** – 2014. – № 1. – С. 18-22.
28. Lumbar paravertebral block as an alternative method of analgesia in the first stage of labor / E. Antipin, D. Uvarov, E. Nedashkovsky, I. Kushev, A. Tsariov, M. Sosnin // European Journal of Anaesthesiology. – 2014. – Vol. 31, Suppl. 52. P. 183.
29. Антипин Э. Э. Школа лечения боли в Архангельске: первый опыт и перспективы / Э. Э. Антипин, Д. Н. Уваров, М. Ю. Киров // Сборник тезисов 14-го съезда Федерации анестезиологов-реаниматологов РФ, 20-22 сент. 2014 г. – М., 2014. – С. 30-31.
30. Уваров Д. Н. Протоколы периоперационной анальгезии. Методические рекомендации для врачей / Д. Н. Уваров, Э. Э. Антипин, Ю. В. Суханов. – Архангельск, 2014.
31. Антипин Э. Э. Школа боли в Архангельске: первый опыт и перспективы / Э. Э. Антипин, Д. Н. Уваров, М. Ю. Киров // Медицинское образование в XXI веке: традиции и инновации: материалы 20-й Межрегиональной учебно-методической конференции, Архангельск, 22 апр. 2015. – Архангельск, 2015. – С. 15-16.
32. Подвздошно-паховая/подвздошно-подчревная блокада для обезболивания после кесарева сечения: анатомическое обоснование и оценка эффективности / А. Е. Бессмертный, Э. Э. Антипин, Д. Н. Уваров, Э. В. Недашковский // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2014. – № 6. – С. 32-37.
33. Сравнение эффективности подвздошно-паховой/подвздошно-подчревной блокады и блокады поперечного пространства живота для обезболивания после операции кесарева сечения / А. Е. Бессмертный, Э. Э. Антипин, Д. Н. Уваров, С. В. Седых, Э. В. Недашковский // **Аnestезиология и реаниматология.** – 2015. – № 2. – С. 51-54.
34. Уваров Д. Н. Эффективность и безопасность продленной инфузии местных анестетиков в операционную рану после экстирпации матки / Д. Н. Уваров, Э. Э. Антипин // **Омский научный вестник.** – 2015. – № 138. – С. 33-37.

35. Бессмертный А. Е. Периферические регионарные блокады передней брюшной стенки как компонент обезболивания после кесарева сечения / А. Е. Бессмертный, Э. Э. Антипин, Э. В. Недашковский // **Врач-аспирант.** – 2015. – № 3.1. – С. 108-117.
36. Вводить ли местные анестетики в операционную рану послеэкстирпации матки? / Д. Н. Уваров, И. А. Ловков, Э. Э. Антипин, М. Я. Земцовский, Т. П. Смородина, А. В. Левин, Т. В. Кожина, О. А. Попова, И. П. Делеган, А. А. Карпунов, Д. Г. Кузнецов, В. В. Семушин, А. С. Мигалкин, И. Ф. Захаров, М. А. Тюкина, А. Ю. Ворошилов, П. С. Виноградов // Тольяттинский медицинский консилиум. – 2016. – № 3-4. – С. 59-63.
37. Эффективность и безопасность блокады фасциального футляра прямой мышцы живота при срочной лапаротомии / И. А. Ловков, Д. Н. Уваров, Э. Э. Антипин, А. А. Ушаков, А. А. Карпунов, Э. В. Недашковский // **Аnestезиология и реаниматология.** –2017. – № 1. – С. 60 - 63.

### **Список сокращений**

ВАШ -визуально-аналоговая шкала  
 ВРС- вариабельность сердечного ритма  
 БППЖ- блокада поперечного пространства живота  
 ЛПУ- лечебно-профилактическое учреждение  
 ОВФ1 – объем форсированного выдоха на 1 минуте  
 ПЭА- продленная эпидуральная анальгезия  
 ПОТР- послеоперационная тошнота и рвота  
 СА- субарахноидальная анестезия  
 САД- среднее артериальное давление  
 СРБ С-реактивный белок  
 СИ- сердечный индекс  
 СЭА- спинально-эпидуральная анестезия  
 ТАР – блок Transversus Abdominis Plane блок  
 ФЖЕЛ – форсированная жизненная емкость легких  
 ЧСС- частота сердечных сокращений  
 ЭА эпидуральная анестезия  
 IL-1 $\beta$  интерлейкин-1 $\beta$   
 IL-6 интерлейкин-6  
 ФПН- фетоплацентарная недостаточность  
 ЭКО- экстракорпоральное оплодотворение