

На правах рукописи

Сюткина Ирина Павловна

**ОПТИМИЗАЦИЯ МЕТОДИКИ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПРИ
ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ, ПРИМЕНЯЕМОЙ ДЛЯ
ЛЕЧЕНИЯ СИМПТОМНОЙ МНОЖЕСТВЕННОЙ МИОМЫ МАТКИ**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Автореферат диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2019

Работа выполнена в Научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной лимфологии – филиале Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (г. Новосибирск)

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Хабаров Дмитрий Владимирович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук

Лебедева Майя Николаевна

(Новосибирский научно-исследовательский институт травматологии и ортопедии им. Я. Л. Цивьяна, начальник научно-исследовательского отделения анестезиологии и реаниматологии)

доктор медицинских наук, профессор **Морозов Виталий Валерьевич**

(Институт химической биологии и фундаментальной медицины Сибирского отделения Российской академии наук, заведующий лабораторией технологий управления здоровьем)

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр имени академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2020 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.03 на базе Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Новосибирского государственного медицинского университета (630091, г. Новосибирск, Красный проспект, 52; <http://www.ngmu.ru/dissertation/475>)

Автореферат разослан « _____ » _____ 20__ г.

Учёный секретарь

диссертационного совета

М. Н. Чеканов

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность избранной темы. Миома матки является наиболее распространённой патологией в гинекологической практике. Данное заболевание диагностируется у 20 % женщин старше 30 лет и у 70–80 % женщин возрастной группы более 50 лет [Савельева Г. М. и др., 2019; Keung J. J. et al., 2018]. Альтернативой хирургическому лечению в настоящее время является эмболизация маточных артерий (ЭМА) – высокоэффективный органосохраняющий метод [Гришин И. И. и др., 2018; Kröncke T. et al., 2019].

Эмболизация маточных артерий (ЭМА) относится к малоинвазивным хирургическим вмешательствам, производится в условиях местной анестезии, однако ишемия и некроз миоматозных узлов, снижение кровотока в здоровом миометрии запускают развитие постэмболизационного синдрома (ПЭС), основным проявлением которого является боль, регистрирующаяся практически в 100 % случаев и достигающая максимальных баллов при оценке по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). Особенностью является отсутствие зоны соматосенсорной ноцицептивной импульсации. На первый план выходит висцеральная боль, обусловленная ишемией и воспалением, при которой традиционные схемы обезболивания не достаточно эффективны.

Для разработки эффективных программ послеоперационной аналгезии и стресс лимитирующей защиты организма при ЭМА необходимо знать степень выраженности хирургического стресс-ответа, а также иметь детализированную характеристику течения ПЭС в целом, и болевого синдрома в частности. Наиболее обоснованным инструментом оценки интенсивности хирургического стресс-ответа является периоперационное комплексное количественное определение биомаркёров трёх основных типов реакций: нейроэндокринных (кортизол, адренкортикотропный гормон (АКТГ), метаболитических (глюкоза, про- и антиоксиданты) и иммунных (про- и противовоспалительные цитокины).

Нейроэндокринные и системные воспалительные изменения не могут не затрагивать систему гемостаза. Более того, обращает на себя внимание относительно высокий риск венозно-тромбоэмболических осложнений (ВТЭО) при ЭМА. Так, частота развития тромбоэмболии легочной артерии (ТЭЛА) у больных, подвергшихся данной процедуре, составляет 0,2 %–0,4 %. Из

8 описанных в литературе летальных исходов при ЭМА 5 обусловлено ТЭЛА. Относительно высокий риск ВТЭО при ЭМА обуславливает актуальность динамического контроля показателей гемостаза и разработки эффективных мер профилактики ВТЭО в периоперационном периоде. Всё вышесказанное детерминирует высокую актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы диссертации. Несмотря на достаточно длительный период использования ЭМА, имеется ряд нерешенных вопросов, касающихся тактики периоперационного ведения пациенток. Слабо изученными в настоящее время являются особенности хирургического стресс-ответа при малоинвазивных хирургических вмешательствах в целом, и ЭМА в частности. Имеются лишь единичные работы, отражающие динамику гормонов стресса и цитокинового профиля при окклюзии маточных артерий [Рогожина И. Е. и др., 2011; Vanu N. S. et al., 2007]. Нет единого мнения о методиках послеоперационного обезболивания пациенток после данного оперативного вмешательства. Несмотря на то, что в настоящее время наиболее обоснованной считается концепция упреждающей мультимодальной анальгезии, схемы обезболивания при ЭМА включают ограниченный спектр препаратов, как правило – опиоиды и нестероидные противовоспалительные препараты (НПВС). Имеется лишь единичное сообщение об использовании регионарных мышечно-фасциальных блоков при ЭМА. Не разработан комплексный подход купирования проявлений ПЭС и профилактики осложнений.

Цель исследования. Повысить качество анестезиологического обеспечения и оптимизировать течение периоперационного периода у пациенток при эмболизации маточных артерий на основе комплексной оценки выраженности хирургического стресс-ответа и использовании мультимодальной превентивной анальгезии.

Задачи исследования

1. Оценить особенности течения хирургического стресс-ответа при эмболизации маточных артерий на основе оценки динамики клинических и иммуно-биохимических показателей: гормонов стресса (АКТГ и кортизола), уровня гликемии и уровня лактата; С-реактивного протеина (CRP), провоспалительных (IL-1, IL-6, TNF- α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10)

цитокинов.

2. Оценить динамику изменений свёртывающей системы крови в периоперационном периоде при эмболизации маточных артерий на основе мониторинга показателей системы гемостаза и тромбоэластографии.

3. Оценить эффективность периоперационного обезболивания в выделенных группах, в том числе эффективность предложенной впервые методики регионарной депо инъекции.

4. На основании полученных результатов разработать алгоритм оптимального анестезиологического сопровождения при эмболизации маточных артерий, включающий эффективное обезболивание и профилактику осложнений.

Научная новизна. Впервые на основе комплексной оценки иммуно-биохимических маркёров и показателей гемостаза доказано, что постэмболизационный период характеризуется развитием хирургического стресс-ответа, гиперкоагуляционными сдвигами и увеличением риска ВТЭО. Разработана и впервые применена мультимодальная превентивная методика обезболивания при ЭМА с использованием регионарной депо инъекции (РДИ) и доказана её эффективность.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты контроля маркёров стресс-ответа позволили провести объективный сравнительный анализ методик обезболивания при ЭМА и доказать эффективность и стресс-лимитирующий эффект периоперационного анестезиологического сопровождения с использованием РДИ. На основании данных, полученных в ходе исследования, разработан и внедрён в практическую работу алгоритм анестезиологического сопровождения при ЭМА, обеспечивающий адекватное обезболивание и профилактику осложнений.

Методология и методы диссертационного исследования. Проведено проспективное рандомизированное исследование, объектом которого были пациентки с диагнозом множественная миома тела матки и проведенным оперативным вмешательством в объёме ЭМА. Предметом исследования стали: динамика и степень выраженности изменений показателей

иммуно-биохимических маркёров хирургического стресс-ответа с одновременной оценкой болевого синдрома в периоперационном периоде, а также сравнительный анализ вышеуказанных параметров в зависимости от методик обезболивания. Параллельно исследованы изменения системы гемостаза.

Положения, выносимые на защиту

1. Послеоперационный период при эмболизации маточных артерий сопровождается развитием хирургического стресс-ответа, что подтверждается динамикой иммуно-биохимических маркёров: увеличением концентрации в сыворотке крови провоспалительных (IL-1, IL-6, TNF- α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, CRP; гормонов стресса – АКТГ, кортизола, увеличением уровня гликемии.

2. После эмболизации маточных артерий отмечается тенденция к гиперкоагуляции, что подтверждается повышением уровня фибриногена, D-димера, растворимых фибрин-мономерных комплексов, увеличением протромбинового индекса, уменьшением активированного парциального тромбопластинового времени, изменением показателей тромбоэластографии (увеличение скорости образования и прочности сгустка, активация фибринолиза), что свидетельствует о повышении риска венозно-тромбоэмболических осложнений, необходимости проведения мониторинга системы гемостаза и эффективных мер профилактики венозно-тромбоэмболических осложнений с применением низкомолекулярных гепаринов.

3. Методика обезболивания, включающая РДИ, эффективно купирует болевой синдром в постэмболизационном периоде, обеспечивая снижение субъективной оценки боли по визуальной аналоговой шкале менее 3 баллов, и обладает стресс-лимитирующим действием, что подтверждается динамикой профиля основных маркёров хирургического стресс-ответа.

Степень достоверности. Достоверность представленных в диссертационной работе результатов базируется на данных исследования динамики маркеров хирургического стресс-ответа, оценки клинического течения ПЭС и эффективности методик обезболивания у 96 пациенток при

ЭМА и подтверждается записями в медицинских документах и картах пациенток, представленных на проверку первичной документации.

Апробация работы. Данные, полученные в ходе исследования, доложены на 17-м съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов (Санкт-Петербург, 2018). Диссертационная работа апробирована на заседании научно-медицинского совета Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» (НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН) (Новосибирск, 2019).

Диссертационная работа выполнена в соответствии с темой научно-исследовательской работы Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиала Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук» «Исследование механизмов и маркеров нарушения гемолимфоциркуляции при гинекологических заболеваниях для разработки персонифицированных клеточных и малоинвазивных технологий коррекции», в рамках оптимизации анестезиологического пособия при малоинвазивных операциях на органах малого таза, номер государственной регистрации ААА-А17- 117102740118-3.

Внедрение результатов исследования. Периоперационное обезболивание с использованием РДИ при ЭМА внедрено в клиническую работу отделения анестезиологии и реаниматологии клиники НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН. В результате применения РДИ достигнута высокая эффективность купирования острого послеоперационного болевого синдрома у больных, перенесших ЭМА, и быстрое купирование проявлений хирургического стресса.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 7 научных работ, в том числе 4 статьи в научных журналах и изданиях, которые включены в перечень рецензируемых научных изданий, в которых должны быть опубликованы

основные научные результаты диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, из них 2 статьи в журнале, входящем в международную реферативную базу данных и систем цитирования (Scopus).

Объём и структура работы. Диссертация изложена на 100 страницах машинописного текста и состоит из введения, 4 глав, заключения, обсуждения результатов исследования, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы и списка иллюстративного материала. Список литературы представлен 171 источником, из которых 136 в зарубежных изданиях. Полученные результаты проиллюстрированы с помощью 13 таблиц и 5 рисунков.

Личный вклад автора. Автору принадлежит идея дизайна исследования. Весь процесс, включающий отбор пациенток, подписание информированного согласия, проведение анестезиологического сопровождения, сбор, обработку и анализ полученных клинико-лабораторных данных, проведён автором лично. Кроме того автором разработан и внедрён в практику алгоритм анестезиологического сопровождения при ЭМА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научное исследование выполнено на основе анализа результатов обследования и лечения 96 пациенток, находившихся в гинекологическом отделении клиники НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН с диагнозом симптомная множественная миома тела матки. Всем исследуемым пациенткам в плановом порядке была выполнена ЭМА. Сбор и анализ результатов исследования осуществлялся с января 2016 года по июнь 2019 года.

Протокол исследования одобрен локальным этическим комитетом НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН (протокол № 115 от 24.12.2015). На этапе включения в проспективное рандомизированное исследование все пациентки были проинформированы о сути, цели и задачах исследования и подписали добровольное информированное согласие. Критерии включения в исследование: наличие миомы матки и показаний к оперативному лечению в объёме ЭМА; информированное согласие на участие в исследовании. Критерии исключения: отказ от участия в предлагаемом обследовании; противопоказания

или аллергические реакции на любой препарат, применяемый в исследовании; сопутствующие системные заболевания соединительной ткани и аутоиммунные заболевания; выраженные нарушения в системе гемостаза и/или наличие в анамнезе тромбозных явлений; психиатрические заболевания, наличие алкогольной или наркотической зависимости; онкологический анамнез; ВИЧ инфекция.

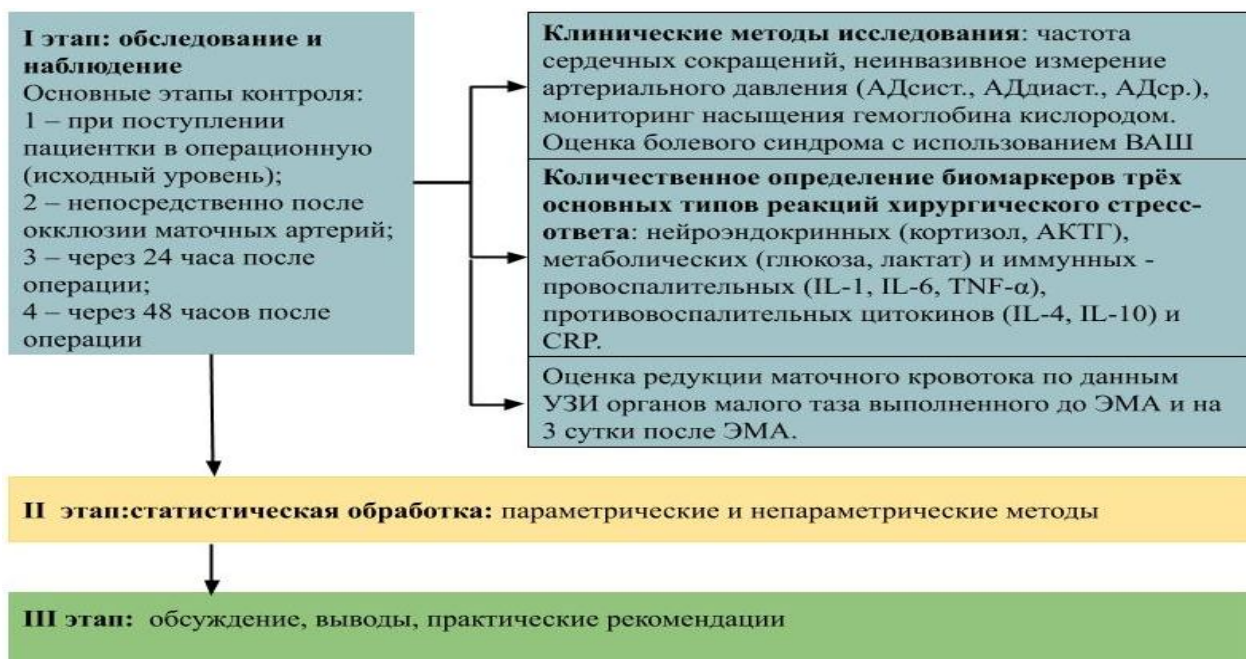
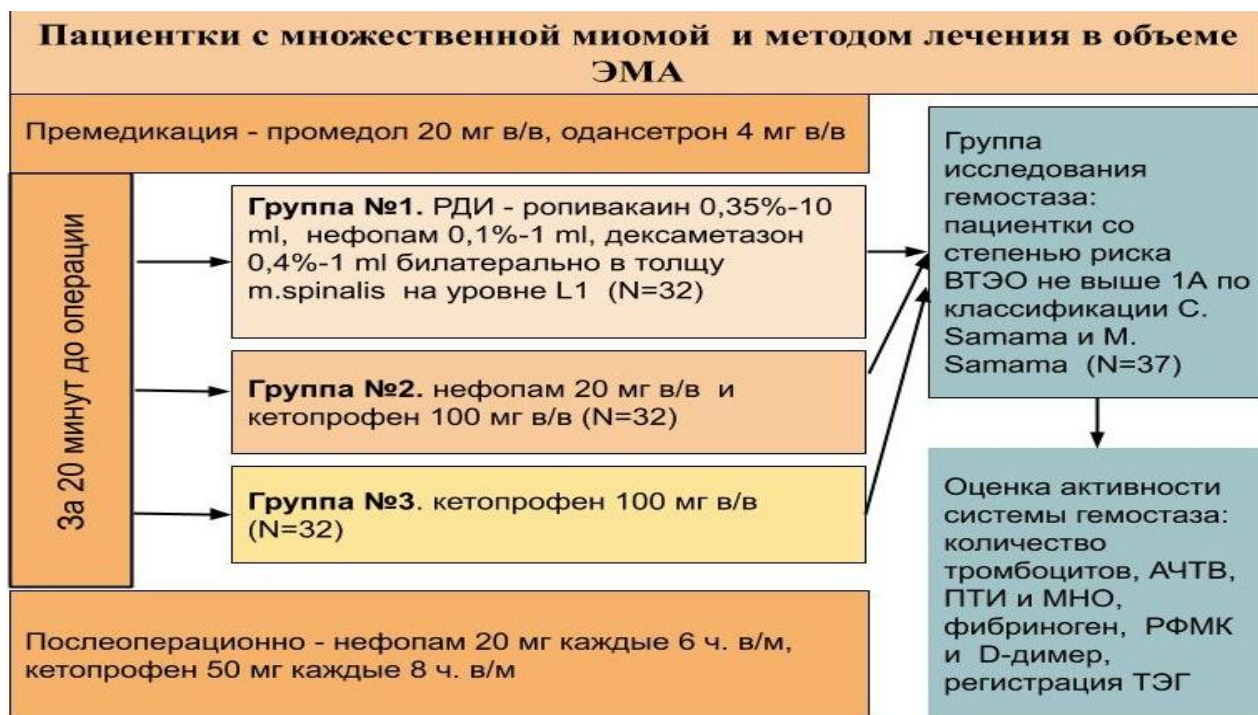


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Пациентки, соответствующие критериям включения/исключения, методом пронумерованных запечатанных конвертов были рандомизированы на три группы, по 32 человека в каждой, сопоставимые по возрасту, клинико-морфологическим характеристикам миомы матки и наличию сопутствующей патологии. В группе № 1 (N = 32) – обезболивание производилось с использованием РДИ; в группе № 2 (N = 32) – обезболивание проводилось с использованием нефопама и кетопрофена; в группе № 3 (N = 32) – обезболивание проводилось с использованием кетопрофена. Премедикация у всех пациенток включала внутривенное введение 20 мг промедола и 4 мг одансетрона. В послеоперационном периоде анальгезия проводилась внутримышечным введением нефопама 20 мг каждые 6 часов и кетопрофена 50 мг каждые 8 часов, наркотическими анальгетиками по показаниям. Все пациентки в постоперационном периоде получали омепразол 40 мг/сут.

Средний возраст пациенток составил $43,3 \pm 1,19$ (от 31 до 56 лет) без статистически значимой разницы между группами. Степень риска по классификации American Society of Anesthesiologists не превышала II. Количество узлов в среднем составляло $4,75 \pm 1,87$, диаметр узлов в среднем был $(39,5 \pm 1,68)$ мм без статистически значимого различия между группами.

До проведения ЭМА пациенткам был выполнен общеклинический лабораторный скрининг. У всех пациенток оценивался риск ВТЭО с применением классификации С. Samama и М. Samama, при выявленной степени риска ВТЭО выше 1А пациенткам за 12 часов до операции назначался клексан 0,4 мл подкожно. Пациенткам проводилось УЗИ органов малого таза, доплерография с определением характера кровотока. Для контроля степени редукции маточного кровотока и эффективности ЭМА ультразвуковое исследование повторяли на третьи сутки после ЭМА.

Пациенткам группы № 1 после премедикации выполнялась билатеральная РДИ с использованием комплекса лекарственных препаратов: местного анестетика – ропивакаина 0,35 % – 10 мл (суммарно 20 мл), ненаркотического анальгетика центрального действия нефопама 10 мг (суммарно 20 мг) и глюкокортикостероида – дексаметазона 4 мг (суммарно 8 мг). Регионарная депо инъекция выполнялась в асептических условиях в положении сидя с

использованием иглы для спинальной анестезии 25G. Точкой вкола являлась точка, расположенная на 0,5–1 см латеральнее остистого отростка первого поясничного позвонка, игла продвигалась до соприкосновения с позвонком L1, затем отводилась на 3–5 мм дорсально, введение комплекса препаратов производилось глубоко в толщу остистой мышцы «вслепую», без использования УЗИ навигации. Аналогичным образом инъекция осуществлялась с противоположной стороны остистого отростка.

Пациенткам группы № 2 за 20 минут до операции вводилось внутривенно 20 мг нефопама и 100 мг кетопрофена. Пациенткам группы № 3 за 20 минут до операции внутривенно вводилось 100 мг кетопрофена.

С учётом использования рентгенконтраста интраоперационный объём инфузии кристаллоидных растворов составлял 15 мл/кг. Ангиохирургическое вмешательство проводилось в условиях рентгеноперационной. Доступ к маточным артериям проводился через правую бедренную артерию с применением местной анестезии. В качестве эмболизата использовались микроэмболы MeriMedical 500–700 и микроэмболы Contour PVA 700-900 microns.

В периоперационном периоде проводился динамический контроль показателей гемодинамики с использованием монитора Nihon Kohden (Япония). Учитывались следующие показатели: неинвазивное артериальное давление: систолическое (САД), диастолическое (ДАД), среднее (АДср.), частота сердечных сокращений (ЧСС), сатурация (SpO₂).

Производилась комплексная оценка динамики иммуно-биохимического профиля хирургического стресс-ответа: гормонов стресса – адренкортикотропного гормона (АКТГ) и кортизола; оценка уровня гликемии и уровня лактата, определение концентрации провоспалительных (IL-1, IL-6, TNF- α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, С-реактивного протеина. Иммуно-биохимические показатели контролировались на следующих этапах: 1 – при поступлении пациентки в операционную (исходный уровень); 2 – через 2 часа после окклюзии маточных артерий; 3 – через 24 часа после операции; 4 – через 48 часов после операции.

Выраженность болевого синдрома оценивалась с использованием ВАШ и

фиксирувалась пациентками в дневнике болевых ощущений.

Комплексная оценка системы гемостаза произведена у 37 пациенток, отобранных из трёх выше указанных групп, вне зависимости от применяемой методики обезболивания, основным и единственным критерием отбора была степень риска ВТЭО не выше 1А по классификации С. Samama и М. Samama. Контролировались следующие показатели: количество тромбоцитов, протромбиновое время (ПВ), протромбиновый индекс (ПТИ), активированное парциальное тромбопластиновое время (АПТВ), концентрация фибриногена, уровень D-димера и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК), показатели тромбоэластограммы (ТЭГ) – временные интервалы R и K, угол α , максимальная амплитуда (МА), показатель 30-минутного лизиса (LY30). Контроль вышеуказанных параметров производился: 1 – при поступлении пациентки в операционную; 2 – через 24 часа; 3 – через 48 часов после ЭМА.

Методы статистической обработки. Статистическая обработка результатов производилась с помощью программы IBM SPSS Statistics Version 19 (19.0.0.1). Проверку нормальности распределения количественных показателей проводили с применением критерия Колмогорова – Смирнова. Для нормально распределенных выборок вычисляли следующие характеристики: среднюю арифметическую величину (M), стандартную ошибку средней арифметической (m). Для выборок, распределение которых отличалось от нормального, рассчитывали медиану (Me), первый (Q1) и третий (Q3) квартили. Для сравнения с исходным уровнем при соответствии нормальному закону распределения использовался парный критерий Стьюдента, в случае отсутствия согласия с нормальным законом – критерий Вилкоксона. Различие двух сравниваемых величин считали статистически значимым при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

С целью оптимизации купирования болевого синдрома нами была разработана и применена у пациенток группы №1 методика периоперационного обезболивания с использованием РДИ, заключающаяся во введении комплекса препаратов (ропивакаин, нефопам, дексаметазон) билатерально в толщу остистой мышцы. Предполагаемый механизм РДИ – это

создание регионарного депо препаратов с последующим фораменальным, паравертебральным, возможно эпидуральным распространением, обеспечивающим блокаду ветвей n. Hypogastricus, осуществляющих симпатическую иннервацию тела матки на уровне паравертебральных ганглиев. Данный способ введения близок к описанным в литературе G. Pfeiffer et al. в 2006 г. ретроламинарному блоку (RLB) и M. Forero et al. в 2016 г. блоку фасциального пространства m. erector spinae (ESP-блок), при которых подтверждены указанные пути распространения местного анестетика. Добавление при РДИ к раствору местного анестетика нефопама усиливает анальгетический эффект за счёт подавления активности NMDA-рецепторов. Комбинация с дексаметазоном обеспечивает противовоспалительный и стресс-лимитирующий эффект. Сочетанное применение препаратов при РДИ позволяет блокировать механизмы как первичной, так и вторичной гипералгезии, воздействуя на процессы трансмиссии, трансдукции и модуляции болевых импульсов.

В ходе исследования установлено, что окклюзия маточных сосудов и снижение кровоснабжения миоматозных узлов приводят к запуску хирургического стресса-ответа, проявляющегося как клинической симптоматикой – развитием ПЭС, так и метаболическими, эндокринными и иммунными сдвигами. Так как не существует методов непосредственной оценки степени симпатического блока, в частности его ноцицептивной составляющей, нами произведена оценка степени выраженности хирургического стресс-ответа при ЭМА в зависимости от методики анестезии.

В послеоперационном периоде значимых изменений гемодинамики не зарегистрировано. Уровень среднего артериального давления не превышал $(81,01 \pm 1,36)$ мм рт. ст. без статистически значимого прироста от исходных величин и разницы между группами на всех этапах наблюдения.

После ЭМА отмечалось статистически значимое увеличение концентраций мониторируемых маркёров хирургического стресс-ответа во всех трёх группах. Безусловно, прирост исследуемых иммуно-биохимических показателей был не так выражен, как при обширных оперативных вмешательствах, но достигал статистически значимых величин от исходного

уровня. Через 2 часа с момента оперативного вмешательства отмечалось увеличение уровня концентраций цитокинов и стресс-гормонов, которое достигало максимума через 24–48 часов после ЭМА. Показатели АКТГ увеличились в 1 группе в 1,6 раза, во второй – в 1,9 раза, в третьей – в 2 раза. Показатели кортизола увеличились в 1 группе в 1,4 раза, во 2 и 3 группах – в 1,7 раза. Через 24 часа после ЭМА во 2 и 3 группах отмечалась гипергликемия, сохраняющаяся в течение 48 часов. В первой группе прирост уровня гликемии был также статистически значимым, однако в течение 24–48 часов показатели возвращались к норме. В динамике происходило статистически значимое нарастание средних значений уровня лактата без статистически значимых различий между сравниваемыми группами. Данные представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Динамика уровня метаболических показателей (M ± m).

Показатель	Время после ЭМА	Группа 1	Группа 2	Группа 3
АКТГ (пг/мл)	исходно	8,12 ± 0,71	7,81 ± 0,36	7,90 ± 0,49
	через 2 ч	12,35 ± 0,88	13,15 ± 1,03	15,32 ± 0,96
	через 24 ч	12,78 ± 0,81	15,17 ± 0,53*	15,75 ± 0,60**
	через 48 ч	10,68 ± 0,65	12,78 ± 0,60*	15,39 ± 0,55**
Кортизол (мкг/дл)	исходно	8,70 ± 0,48	8,72 ± 0,64	8,70 ± 0,56
	через 2 ч	11,54 ± 0,44	12,53 ± 0,98	12,23 ± 0,98
	через 24 ч	11,78 ± 0,59	13,80 ± 0,78*	13,81 ± 0,65**
	через 48 ч	11,75 ± 0,55	14,39 ± 0,86*	14,54 ± 0,54**
Уровень гликемии (мМоль/л)	исходно	5,21 ± 0,15	5,19 ± 0,20	5,16 ± 0,10
	через 2 ч	6,15 ± 0,18	6,08 ± 0,24	6,05 ± 0,19
	через 6 ч	6,78 ± 0,25	7,04 ± 0,29	7,14 ± 0,20
	через 24 ч	5,65 ± 0,21	6,46 ± 0,26*	6,82 ± 0,19**
	через 48 ч	5,63 ± 0,17	6,33 ± 0,13*	6,43 ± 0,14**
Примечания: *РДИ/нефопам – p < 0,05; ** РДИ/ кетопрофен – p < 0,05				

После ЭМА во всех группах регистрировалось статистически значимое увеличение концентрации как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов. Максимальные показатели концентрации

регистировались через 24–48 часов после ЭМА. На фоне применения РДИ прирост концентрации IL-1, IL-6, TNF- α хотя и был статистически значимым по отношению к исходным данным, но менее выраженным, чем в группах № 2 и № 3. Так, концентрация IL-1 через 48 часов после операции у пациенток группы № 1 возросла в 1,4 раза, в группах №2 и №3 – в 1,7 раза. Концентрация уровня IL-6 в группе № 1 увеличилась в 2 раза, в группе № 2 в 2,2 раза, в группе № 3 в 2,4 раза. Отмечено увеличение TNF- α максимально через 24 часа в группе № 1 в 1,4 раза, группе № 2 – в 1,6, в группе № 3 – в 1,8 раза. Прирост концентрации противовоспалительных цитокинов статистически значимо был более выраженным у пациенток группы № 1. Зафиксирован прирост концентрации IL-4 у пациенток группы № 1 – в 2,2 раза, в группах № 2 и № 3 – в 1,7 раза. Концентрации IL-10 в группе № 1 увеличилась в 2,1 раза, группе № 2 – в 1,4 раза, в группе № 3– в 1,2 раза. Статистически значимо более выраженный прирост CRP регистрировался в группе № 2 и группе № 3, в 6 и 7 раз соответственно. В группе № 1 максимальные значения данного показателя не превышали исходные в 4,3 раза. Подробные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Динамика концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, TNF- α и CRP (Me (Q1; Q3))

Показатель	Время после ЭМА	Группа 1	Группа 2	Группа 3
IL-1(пг/мл)	исходно	4,21 (3,60; 4,73)	3,99 (3,56; 4,74)	4,12 (3,60; 4,45)
	через 2 ч	4,86 (4,26; 5,38)	5,12 (4,80; 5,5)	5,03 (4,60; 5,53)
	через 24 ч	5,72 (4,86; 4,26)	6,13 (5,42; 6,59)*	6,16 (5,58; 6,51) **
	через 48 ч	6,01 (5,58; 6,65)	6,86 (6,38; 7,31)*	6,93 (6,54; 7,20)**
IL-6(пг/мл)	исходно	4,15 (3,75; 4,53)	4,21 (3,67; 4,85)	3,99 (3,46; 4,78)
	через 2 ч	5,59 (5,16; 5,96)	5,80 (5,08; 6,27)	5,62 (4,99; 6,33)
	через 24 ч	7,56 (7,10; 8,24)	8,09 (7,35; 8,67)	8,45 (7,87; 9,36)**
	через 48 ч	8,50 (7,87; 9,02)	9,41 (8,52; 10,16)*	9,66 (6,21; 10,53)**
TNF- α (пг/мл)	исходно	0,53 (0,40; 0,62)	0,53 (0,42; 0,62)	0,53 (0,42; 0,63)
	через 2 ч	0,57 (0,48; 0,72)	0,57 (0,49; 0,74)	0,76 (0,53; 0,89)
	через 24 ч	0,75 (0,66; 0,85)	0,85 (0,71; 0,93)	0,91 (0,81; 1,03)**
	через 48 ч	0,69 (0,64; 0,84)	0,85 (0,71; 0,9)*	0,90 (0,86; 0,97)**

Продолжение таблицы 2

Показатель	Время после ЭМА	Группа 1	Группа 2	Группа 3
IL-4(пг/мл)	исходно	2,14 (1,63; 2,54)	2,14 (1,86; 2,58)	2,16 (1,90; 2,52)
	через 2 ч	3,12 (2,58; 3,56)	2,85 (2,47; 2,98)	3,05 (2,60; 3,75)
	через 24 ч	3,87 (3,58; 4,23)	3,19 (2,66; 3,57)*	3,62 (3,18; 4,07)**
	через 48 ч	4,52 (4,15; 4,85)	3,56 (2,98; 3,95)*	4,00 (3,58; 4,38)**
IL-10(пг/мл)	исходно	5,20 (3,50; 6,00)	5,05 (4,13; 5,98)	5,15 (4,60; 5,72)
	через 2 ч	5,45 (4,25; 7,35)	6,10 (4,80; 7,38)	5,35 (3,00; 6,9)
	через 24 ч	8,50 (5,95; 9,25)	7,30 (5,07; 8,62)*	6,05 (3,55; 7,4)**
	через 48 ч	10,90 (7,67; 12,32)	7,70 (5,95; 9,72)*	6,40 (5,80; 8,38)**
CRP (мг/л)	исходно	1,63 (1,49; 4,08)	1,57 (1,17; 3,96)	1,62 (1,02; 3,56)
	через 2 ч	2,40 (1,33; 4,56)	2,60 (1,15; 5,08)	3,10 (1,74; 5,15)
	через 24 ч	4,61 (2,29; 6,89)	7,88 (5,17; 10,31)*	8,12 (5,28; 11,02)**
	через 48 ч	7,08 (5,83; 9,24)	9,45 (6,95; 11,48)*	11,45 (10,36; 4,68)**
Примечания: *РДИ/нефопам – $p < 0,05$; ** РДИ/ кетопрофен – $p < 0,05$				

Таким образом, на фоне применения РДИ изменения уровня иммуно-биохимических показателей выраженности стресс-реакции были статистически менее выражены. Статистически значимых различий при оценке данных показателей в группах № 2 и № 3 выявлено не было.

Болевой синдром разной степени интенсивности отмечался у 100 % пациенток. Графически выраженность болевого синдрома представлена на рисунке 2.

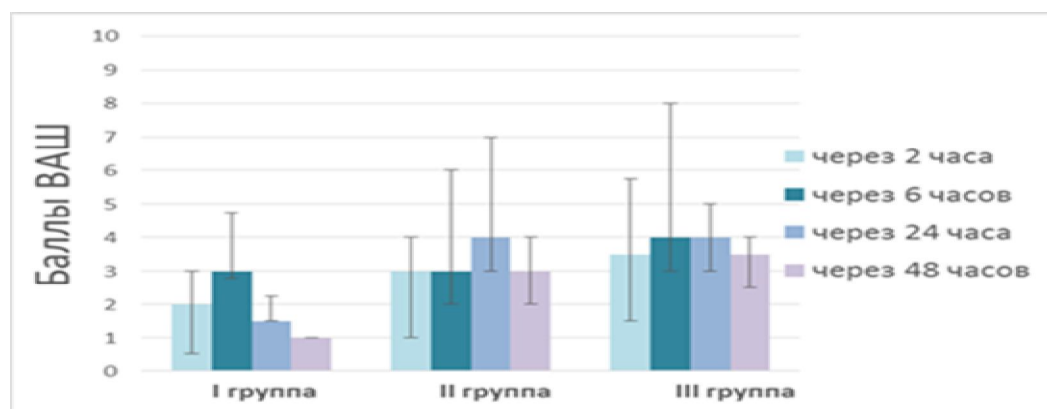


Рисунок 2 – Выраженность болевого синдрома по ВАШ

При анализе динамики болевых ощущений выявлено нарастание болевого синдрома через 4–8 часов после ЭМА, с сохранением максимальных показателей в 1-2 сутки послеоперационного периода. У пациенток 1 группы боли имели небольшую интенсивность, меньшую длительность и легко купировались введением ненаркотических анальгетиков. Средние показатели оценки по ВАШ в группах № 2 и № 3 превышали в аналогичные часы послеоперационного периода показатели выраженности боли в группе № 1.

Введение наркотических анальгетиков для послеоперационного обезболивания потребовалось 50 % пациенток группы № 3, 28 % пациенток группы № 2 и 22 % пациенток группы № 1. Согласно полученным данным, РДИ у пациенток первой группы и включение внутривенного введения нефопама в схему периоперационного обезболивания у пациенток группы № 2 обеспечивают опиоидсберегающий эффект.

Проведенный сравнительный анализ эффективности методик обезболивания выявил более быстрое и стабильное купирование болевого синдрома при использовании РДИ. Кроме того, доказан стресс-лимитирующий эффект данной методики анальгезии, что подтверждается динамикой профиля основных маркёров стресс-реакции: менее выраженным подъёмом и быстрой стабилизацией показателей АКТГ, кортизола, цитокинового профиля, быстрой нормализацией стресс обусловленного повышения уровня гликемии, CRP. Превентивное сочетанное использование ропивакаина, нефопама и дексаметазона с созданием депо оказывает патогенетически направленное действие и обеспечивает блокирование болевой импульсации на уровне трансмиссии, трансдукции и модуляции, подавление механизмов как первичной, так и вторичной гиперальгезии.

Отдельным этапом исследования стала комплексная оценка системы гемостаза, которая произведена у 37 пациенток, отобранных из трёх вышеуказанных групп со степенью риска ВТЭО не выше 1А.

При оценке исходных показателей гемостаза отклонений от нормативных значений выявлено не было. В 1 сутки после ЭМА отмечено повышение уровня маркёров гиперкоагуляции (фибриногена, D-димера, РФМК), увеличение ПТИ и уменьшение АПТВ. По данным ТЭГ выявлены увеличение скорости

образования сгустка и его плотности, что отражено в уменьшении R, K и увеличении угла α и МА, компенсаторная активация фибринолиза (увеличение показателя 30-минутного лизиса). Данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Динамика показателей коагулограммы (Ме (Q1; Q3))

Показатель	Исходно	Через 24 ч после ЭМА	Через 48 ч после ЭМА
ПТИ, % (N 78-142)	102,3 (95,5; 106,0)	111,3 (103,4; 118,8)*	118,3 (103,7; 124,3)*
Фибриноген, г/л (N 2.0-4.0)	3,0 (2,70; 3,40)	4,81 (4,02; 5,58)*	6,02 (5,65; 6,31)*
АПТВ, с (N 24.5-36.9)	26,44 (24,05; 27,52)	24,00 (22,80; 25,67)*	23,80 (22,55; 24,87)*
РФМК мг/100 мл (N 0-3,5)	2,93(2,81; 3,50)	9,15 (6,95; 15,73)*	9,83(7,53; 16,40)*
D-димер нг/мл (N 200-443)	215,0 (198,5; 234,2)	255,0 (238,5; 283,4)*	340,2 (304,1; 356,5)*
R мин. (N 2-8)	7,20 (6,80; 7,80)	5,8 (5,0; 7,1)*	6,1 (5,2; 7,1)*
K мин. (N 1-3)	2,2 (1,80; 2,50)	1,1 (1,08; 1,23)*	1,30 (1,10; 1,73)*
Angel α □ (N 55-78□)	62,9 (58,4; 70,2)	71,0 (69,1; 73,0)*	69,4 (68,15; 71,8)
МА мм. (N 51-69)	63,10 (58,00; 68,40)	70,20 (66,10; 70,85)*	66,90 (66,45; 70,20)*
LY 30 (%)(N 0-8 %)	2,05 (1,75; 3,03)	6,03 (4,49; 6,84)*	5,5 (2,47; 6,28)*
Примечание. * p < 0,05 по сравнению с исходными уровнями			

Полученные результаты свидетельствуют о развитии гиперкоагуляционных сдвигов и увеличении риска ВТЭО. Следовательно, все пациентки в предоперационном периоде должны быть скрупулёзно обследованы на предмет выявления факторов риска тромбообразования, а профилактика ВТЭО должна включать не только использование компрессионного трикотажа и раннюю активацию, но и назначение НМГ.

На основании данных, полученных в ходе исследования, разработан алгоритм периоперационного анестезиологического сопровождения при ЭМА, обеспечивающий адекватное обезболивание на основе РДИ, профилактику ВТЭО осложнений с использованием НМГ, профилактику поражений ЖКТ, контраст-индуцированной нефропатии и синдрома послеоперационной тошноты и рвоты.

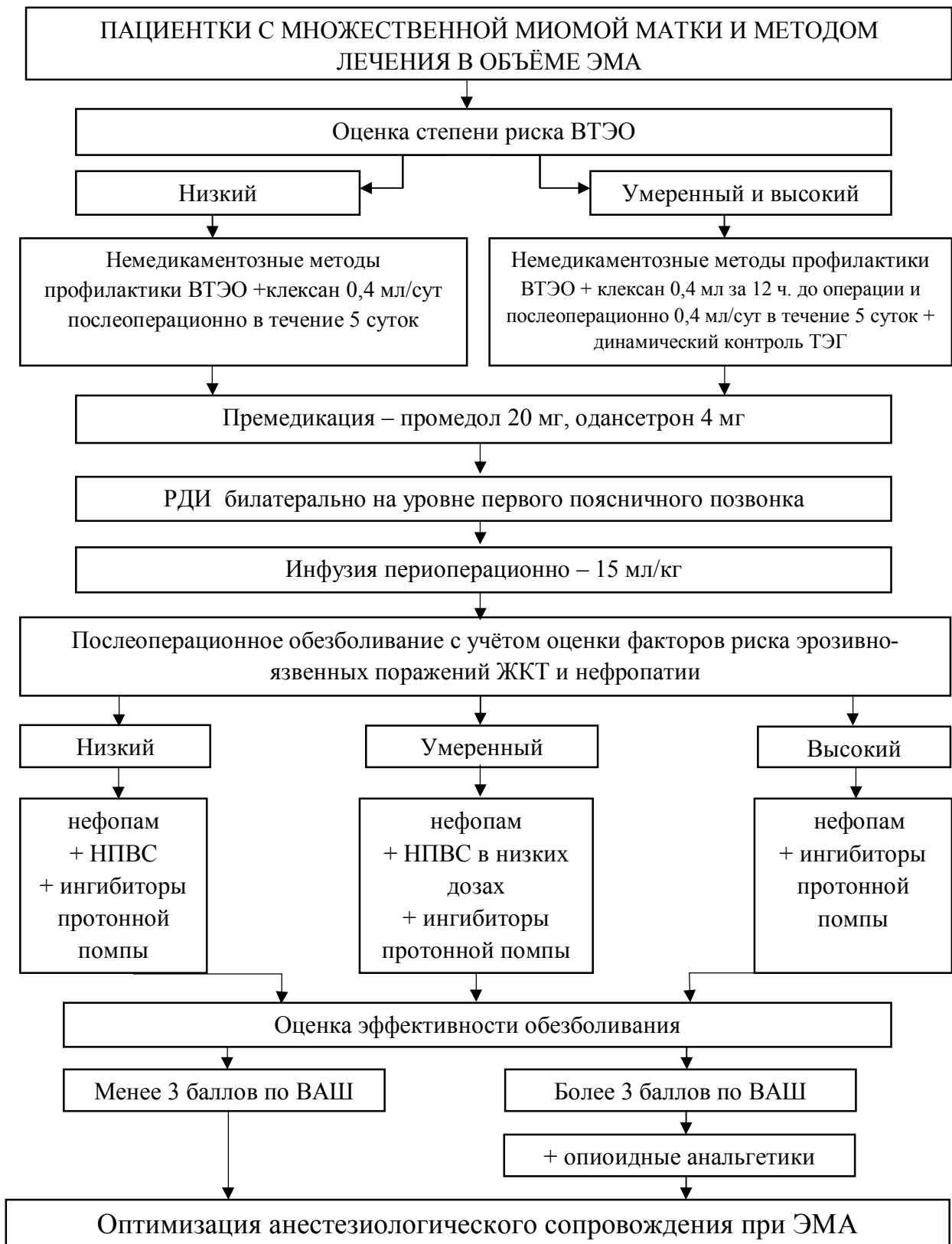


Рисунок 3 – Алгоритм анестезиологического сопровождения при ЭМА

ВЫВОДЫ

1. Снижение перфузии по маточным артериям и редукция кровотока в узлах после эмболизации маточных артерий приводят к развитию хирургического стресс-ответа, что подтверждается статистически значимым увеличением концентрации в сыворотке крови провоспалительных цитокинов – IL-1, IL-6, TNF- α в среднем в 1,6, 2,2 и 1,6 раза, соответственно, и противовоспалительных цитокинов – IL-4, IL-10 в среднем в 1,6 раза; увеличением С-реактивного протеина в среднем в 5,8 раза; гормонов стресса: АКТГ, кортизола в среднем в 4,2 и в 1,6 раза, соответственно, и развитию умеренной гипергликемии.

2. Послеоперационный период при эмболизации маточных артерий сопровождается склонностью к гиперкоагуляции, о чём свидетельствует повышение уровня фибриногена, D-димера, растворимых фибрин-мономерных комплексов, увеличение протромбинового индекса, уменьшение активированного парциального тромбопластинового времени и подтверждается данными тромбоэластографии (ускорение формирования сгустка и увеличение его прочности, активация фибринолиза).

3. Применение регионарной депо инъекции обеспечивает минимизацию проявлений хирургического стресс-ответа, высокий уровень антиноцицептивной защиты со снижением средних показателей субъективной оценки боли по визуальной аналоговой шкале менее 3-х баллов и снижение потребности в наркотических анальгетиках в 2–2,5 раза, по сравнению со стандартными методиками обезболивания.

4. Разработанный алгоритм периоперационного анестезиологического сопровождения при эмболизации маточных артерий позволяет эффективно купировать болевой синдром и минимизировать риск осложнений.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. С целью периоперационного купирования болевого синдрома при эмболизации маточных артерий предлагается использование регионарной депо инъекции с введением комплекса лекарственных препаратов: местного анестетика – ропивакаина 0,35 % – 10 мл (суммарно 20 мл), ненаркотического анальгетика центрального действия нефопама 10 мг (суммарно 20 мг) и

глюкокортикостероида – дексаметазона 4 мг (суммарно 8 мг). Регионарная депо инъекция выполняется в асептических условиях, в положении сидя с использованием иглы для спинальной анестезии 25G. Точкой вкола является точка, расположенная на 0,5–1,0 см латеральнее остистого отростка первого поясничного позвонка, игла продвигается до соприкосновения с позвонком L1, затем отводится на 3–5 мм дорсально, введение комплекса препаратов производится глубоко в толщу остистой мышцы «вслепую», без использования УЗИ навигации. Аналогичным образом инъекция осуществляется с противоположной стороны остистого отростка. Регионарная депо инъекция обеспечивает быстрое и стабильное купирование болевого синдрома при эмболизации маточных артерий и имеет преимущества перед стандартными методиками обезболивания.

2. Послеоперационный период при эмболизации маточных артерий сопровождается склонностью к гиперкоагуляции, поэтому целесообразно проведение профилактики венозно-тромбоэмболических осложнений с использованием низкомолекулярных гепаринов.

3. Назначение 4 мг одансетрона эффективно профилактирует синдром послеоперационной тошноты и рвоты при эмболизации маточных артерий.

4. С целью профилактики поражения желудочно-кишечного тракта, с учётом использования нестероидных противовоспалительных препаратов для обезболивания, в послеоперационном периоде необходимо назначение гастропротекторов.

5. Для профилактики нефропатии, в том числе контраст-индуцированной, интраоперационный объём инфузии кристаллоидов из расчёта 15 мл/кг.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Динамика маркёров стресс-реакции при эмболизации маточных артерий / Д. В. Хабаров [и др., в т. ч. **И. П. Сюткина**] // **Бюллетень сибирской медицины.** – 2017. – Т. 16, № 3. – С. 156–165.

2. **Сюткина И.П.** Оценка эффективности регионарной анальгезирующей депо-инъекции при эмболизации маточных артерий с помощью анализа маркёров стресс-реакции / **И. П. Сюткина, Д. В. Хабаров, А. А. Смагин** //

Трансляционная медицина. – 2017. – № 3. – С. 38.

3. Оптимизация периоперационного обезболивания при эмболизации маточных артерий с помощью маркёров стресс-реакции / **И. П. Сюткина** [и др.] // **Анестезиология и реаниматология.** – 2018. – Т. 63, № 1. – С. 32–37.

4. Комплексная оценка периоперационного периода при эмболизации маточных артерий на основе анализа маркёров стресс-реакции и доплерометрического контроля редукции маточного кровотока / **И. П. Сюткина** [и др.] // **Акушерство и гинекология.** – 2018. – № 10. – С. 64–70

5. Особенности стресс реакции при эмболизации маточных артерий / **И. П. Сюткина** [и др.] // Сборник тезисов 17-го съезда общероссийской общественной организации «Федерация анестезиологов и реаниматологов». – СПб. : Изд-во «Человек и его здоровье», 2018. – С. 228–229.

6. Оптимизация методов обезболивания при эмболизации маточных артерий с помощью анализа маркёров стресс-реакции / **И. П. Сюткина** [и др.] // Бородинские чтения : материалы Международной научно-практической конференции, посвященной 90-летию академика РАН Юрия Ивановича Бородина. – Новосибирск, 2019. – С. 315–332.

7. Оптимизация методик обезболивания при эмболизации маточных артерий с помощью анализа маркёров стресс реакции / Д. В. Хабаров [и др., в т. ч. **И. П. Сюткина**] // The international symposium systems biology and biomedicine (SBioMed-2016) Abstracts. – Новосибирск, 2016. – С. 40.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АКТГ	– адренкортикотропный гормон
АПТВ	– активированное парциальное тромбопластиновое время
ВАШ	– визуальная аналоговая шкала
ВТЭО	– венозно-тромбоэмболические осложнения
НМГ	– низкомолекулярные гепарины
НПВС	– нестероидные противовоспалительные препараты
ПТИ	– протромбиновый индекс
ПЭС	– постэмболизационный синдром
РДИ	– регионарная депо инъекция
РФМК	– растворимые фибрин-мономерные комплексы
ТЭГ	– тромбоэластография
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
ЭМА	– эмболизация маточных артерий
CRP	– С-реактивный белок
TNF- α	– фактор некроза опухоли α