

НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
КЛИНИЧЕСКОЙ И ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ЛИМФОЛОГИИ – ФИЛИАЛ
ФЕДЕРАЛЬНОГО ГОСУДАРСТВЕННОГО БЮДЖЕТНОГО НАУЧНОГО
УЧРЕЖДЕНИЯ «ФЕДЕРАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
ИНСТИТУТ ЦИТОЛОГИИ И ГЕНЕТИКИ СИБИРСКОГО ОТДЕЛЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

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

Диссертация на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

доктор медицинских наук

Хабаров Дмитрий Владимирович

Новосибирск – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.	5
ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОПРОСАХ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ПРИ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ).	17
1.1 Эмболизация маточных артерий с позиции врача анестезиолога-реаниматолога.	17
1.2 Хирургический стресс-ответ и его иммуно-биохимические маркёры.	21
1.3 Изменения свёртывающей системы в периоперационном периоде при эмболизации маточных артерий.	25
1.4 Мультиmodalная анестезия для обезболивания пациенток при эмболизации маточных артерий.	27
1.5 Современные регионарные методики и блокады, перспективные для использования в схемах мультиmodalной анестезии при эмболизации маточных артерий.	34
ГЛАВА 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК И ПРИМЕНЯЕМЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	41
2.1 Клиническая характеристика пациенток.	41
2.2 Особенности применяемых методик периоперационного обезболивания.	46
2.3 Методика оценки показателей гемодинамики.	48
2.4 Лабораторные методы оценки иммуно-биохимических показателей хирургического стресс-ответа в периоперационном периоде.	48
2.5 Ультразвуковое исследование редукции маточного кровотока и эффективности эмболизации маточных артерий.	50
2.6 Методика оценки послеоперационного болевого синдрома на фоне применяемых методов анальгезии.	50
2.7 Лабораторные методы оценки изменений системы гемостаза в периоперационном периоде.	51
2.8 Статистические методы исследования.	53

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, ИММУНО-БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТРЕСС-ОТВЕТА И ВЫРАЖЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ.	55
3.1 Результаты исследования показателей системной гемодинамики у пациенток после эмболизации маточных артерий.	55
3.2 Результаты исследований эндокринно-метаболического компонента стресс-ответа на этапах периоперационного периода в выделенных группах.	56
3.3 Результаты исследований показателей воспалительного компонента стресс-ответа на этапах периоперационного периода в выделенных группах.	58
3.4 Результаты исследований выраженности болевого синдрома в выделенных группах после эмболизации маточных артерий.	61
3.5 Результаты исследований выраженности редукции маточного кровотока по данным УЗИ и доплерометрии после эмболизации маточных артерий. . .	63
3.6 Исследование корреляционных связей между редукцией кровотока в маточных артериях, иммуно-биохимическими проявлениями стресс-ответа и выраженностью болевого синдрома после эмболизации маточных артерий. .	65
ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ.	67
4.1 Результаты исследований динамики показателей коагулограммы после эмболизации маточных артерий.	67
4.2 Результаты исследования динамики показателей тромбоэластографии после эмболизации маточных артерий.	68
ГЛАВА 5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.	70
ВЫВОДЫ.	77
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.	78

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.	79
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.	81
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА.	100

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность избранной темы

Миома матки является наиболее распространённой патологией в гинекологической практике. Эта доброкачественная опухоль зачастую носит множественный характер и всё чаще встречается у женщин репродуктивного возраста. По данным российской и мировой статистики данное заболевание диагностируется у 20 % женщин старше 30 лет, более чем у 40 % женщин старше 40 лет и 70–80 % женщин возрастной группы более 50 лет [13; 26; 76; 152].

В последние годы отмечается неуклонный рост количества органосохраняющих малоинвазивных вмешательств, используемых для лечения миомы матки [26; 104; 138; 167]. Сокращение частоты хирургического удаления матки позволяет не только сохранить репродуктивную функцию, но и избежать развития постгистерэктомического синдрома, значительно ухудшающего качество жизни пациенток [5; 64].

Альтернативой хирургическому лечению в настоящее время является эмболизация маточных артерий (ЭМА) – современный высокоэффективный органосохраняющий метод, широко используемый в лечении симптомной миомы матки [26; 33; 104; 165; 167].

С точки зрения анестезиолога-реаниматолога ЭМА является уникальной процедурой. С одной стороны, это малоинвазивное хирургическое вмешательство, технически заключающееся в пункции бедренной артерии и введении эмболизата, протекающее практически безболезненно в условиях местной анестезии. С другой стороны, ишемия и некроз миоматозных узлов, в той или иной степени, ишемия здорового миометрия, обусловленная уменьшением притока артериальной крови к матке, запускают развитие постэмболизационного синдрома (ПЭС), основным проявлением которого является боль, требующая активного обезболивания и лечения в послеоперационном периоде.

Кажущаяся простота малоинвазивных хирургических вмешательств делает пациента более требовательным к качеству анестезиологического пособия. При

этом болевой синдром после ЭМА регистрируется практически в 100 % случаев. Выраженная боль возникает уже через 30–40 мин, достигает 7–10 баллов по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) и сохраняется в течение 1–3 суток [23; 92; 108; 131; 168]. Проблема адекватного купирования болевого синдрома в периоперационном периоде при данном виде вмешательства до сих пор остается не решенной, и на сегодняшний день не существует единой методики и тактики обезболивания при ЭМА. Особенностью при эмболизации является практически полное отсутствие зоны соматосенсорной ноцицептивной импульсации. На первый план выходит висцеральная боль, обусловленная ишемией миоматозных узлов, в той или иной степени ишемией здорового миометрия и воспалением, что обуславливает недостаточную эффективность традиционных схем обезболивания, диктуя необходимость поиска вариантов оптимизации методик аналгезии при этом вмешательстве.

По литературным данным, в настоящее время чаще всего в периоперационном периоде при ЭМА с целью обезболивания применяются различные комбинации с использованием опиатов, нестероидных противовоспалительных средств (НПВС) и парацетамола [37; 127; 152; 166]. Некоторые авторы используют методики регионарной анестезии, в том числе спинальную анестезию и продлённую эпидуральную блокаду [77; 95; 127; 168]. Используемые методики послеоперационного обезболивания при ЭМА не лишены недостатков. Так, эффективная аналгетическая доза опиоидов для купирования висцеральной боли близка к дозе, вызывающей побочные эффекты (угнетение дыхания, увеличение частоты послеоперационной тошноты и рвоты, угнетение моторики желудка и повышение тонуса сфинктеров), применение опиоидов чревато развитием послеоперационной иммуносупрессии, нарушениями архитектуры сна, снижением его общей продолжительности и эффективности [3]. Использование НПВС чревато высоким риском развития эрозивно-язвенных поражений желудочно-кишечного тракта, нефротоксическим действием [18; 24], кроме того, НПВС оказывают прогипертензивный эффект, снижают эффективность гипотензивных препаратов: бета-блокаторов, диуретиков,

ингибиторов АПФ, в меньшей степени антагонистов кальция, и в целом увеличивают риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [84; 132].

Применение спинальной и продлённой эпидуральной анестезии увеличивает инвазивность анестезиологического пособия, следовательно, и риск осложнений. Кроме того, нельзя сбрасывать со счетов технические трудности обеспечения безопасности ведения больных с продлённой эпидуральной анальгезией вне отделения анестезиологии и реаниматологии.

В настоящее время стратегия обезболивания строится на принципах мультимодальной анальгезии, основой которой является сочетанное применение препаратов нескольких групп, влияющих на разные уровни формирования болевого синдрома, с одновременным использованием методик местной анестезии. Данный подход позволяет улучшить качество обезболивания, применяя более низкие дозировки отдельных препаратов и, следовательно, уменьшить количество и выраженность побочных эффектов [21; 80; 118; 135]. Однако, судя по данным литературы, при ЭМА в большинстве случаев используется ограниченный круг препаратов, как правило, опиоиды, НПВС и парацетамол. Использование других неопиоидных анальгетиков центрального типа действия, в частности нефопама, и препаратов, воздействующих на NMDA-рецепторный комплекс для обезболивания в постэмболизационном периоде, в доступной литературе практически не отражено, имеется лишь единичное сообщение о применении кетамина [119].

Для разработки эффективных программ послеоперационной анальгезии и стресс-лимитирующей защиты организма при ЭМА необходимо знать степень выраженности хирургического стресс-ответа, а также иметь детализированную характеристику течения постэмболизационного синдрома в целом и болевого синдрома в частности.

С учётом патогенетических основ развития стресс-ответа многие исследователи сходятся во мнении, что для контроля выраженности изменений, вызванных хирургической агрессией, необходима комплексная оценка динамики

уровней концентраций биомаркёров, отражающих нейроэндокринные, метаболические и иммунные сдвиги. В качестве нейроэндокринных маркёров наиболее изученными являются адренокортикотропный гормон (АКТГ), кортизол, катехоламины. При оценке метаболических изменений основное внимание уделяется контролю уровня гликемии, как интегральному показателю развития инсулинорезистентности, а также показателям окислительного стресса. Маркёрами выраженности воспалительного компонента являются изменения концентраций провоспалительных (IL-1, IL-6, IL-12, TNF- α) и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10, IL-13) [2; 55; 74; 107; 144; 170]. Совокупность вышеуказанных показателей достаточно полно отражает основные патогенетические оси развития хирургического стресс-ответа, однако степень его выраженности при малоинвазивных оперативных вмешательствах в целом, и ЭМА в частности, является актуальной, но плохо изученной проблемой. На сегодняшний день имеются лишь единичные работы, отражающие динамику гормонов стресса и изменений цитокинового профиля при окклюзии маточных артерий [32; 111].

Нейроэндокринные и системные воспалительные изменения не могут не затрагивать систему гемостаза, находясь с ней в непосредственной функциональной связи. 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. Механизм ЭМА-ассоциированной ТЭЛА до конца не ясен [43; 91]. Относительно высокий риск ВТЭО при ЭМА, обуславливает актуальность динамического контроля системы гемостаза и профилактики тромбоэмболических осложнений в периоперационном периоде.

Комплексная оценка постэмболизационного синдрома позволит разработать рациональные принципы его лечения. Всё вышесказанное детерминирует высокую актуальность настоящего исследования.

Степень разработанности темы диссертации

Несмотря на очевидные успехи в совершенствовании хирургической техники и внедрение малоинвазивных технологий, проблема адекватного анестезиологического обеспечения, позволяющего эффективно купировать болевой синдром при ЭМА, остается не полностью решенной. Во многих исследованиях подчёркивается то, что ведущим проявлением постэмболизационного синдрома является боль, достигающая максимальных оценок по ВАШ [72; 88; 101; 164], что свидетельствует об отсутствии адекватной ноцицептивной защиты на фоне применяемых методик послеоперационного обезболивания.

В настоящее время наиболее обоснованной считается концепция упреждающей мультимодальной аналгезии, однако для купирования болевого синдрома после ЭМА используется ограниченный спектр препаратов, как правило, это опиоиды и НПВС [37; 104; 131], реже эпидуральная или спинальная анестезия [77; 104; 127; 155]. Имеется лишь единичное сообщение об использовании регионарных мышечно-фасциальных блоков, а именно блокады квадратной поясничной мышцы (QLB-блок), при ЭМА [52].

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 [32; 111].

Комплексная оценка выраженности хирургического стресс-ответа с одновременной оценкой болевого синдрома позволит разработать оптимальный подход для купирования проявлений ПЭС и обеспечения стресс-лимитирующей защиты в постэмболизационном периоде. Всё вышесказанное детерминирует высокую актуальность настоящего исследования.

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

На клиническом материале впервые проведена комплексная оценка степени выраженности хирургического стресс-ответа при эмболизации маточных артерий на основе динамического контроля маркёров нейроэндокринных, метаболических и иммунных изменений в периоперационном периоде при ЭМА. Полученные данные сопоставлены с клинической оценкой течения ПЭС и доплерометрического контроля редукции маточного кровотока.

Проведен сравнительный анализ эффективности методик обезболивания, в том числе предложенной впервые методики регионарной депо инъекции (РДИ).

Данная методика базируется на принципах превентивной мультимодальной анальгезии и обладает патогенетически направленным характером действия. Сочетанное применение препаратов при РДИ позволяет блокировать механизмы как первичной, так и вторичной гиперальгезии, воздействуя на процессы трансмиссии, трансдукции и модуляции болевых импульсов. При оценке антиноцицептивного эффекта РДИ при ЭМА выявлено быстрое и стабильное купирование болевого синдрома. 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, уровня гликемии, CRP.

Проведена впервые комплексная оценка изменений в системе гемостаза после ЭМА, в ходе которой установлено, что, несмотря на малоинвазивный характер вмешательства при ЭМА, постэмболизационный период сопровождается гиперкоагуляционными сдвигами в системе гемостаза и увеличением риска ВТЭО.

Теоретическая и практическая значимость работы

Комплексная оценка динамики иммуно-биохимических маркёров при ЭМА показала, что постэмболизационный период характеризуется развитием хирургического стресс-ответа. Безусловно, он не так выражен, как при открытых хирургических вмешательствах, однако проявляется как нейроэндокринными, метаболическими, так и воспалительными стресс-реакциями. Полученные данные 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 алгоритм периоперационного анестезиологического сопровождения при ЭМА, обеспечивающий стойкое купирование болевого синдрома и профилактику осложнений. Данный алгоритм может быть внедрен в практическую

деятельность.

Методология и методы диссертационного исследования

Для решения выделенных задач и достижения поставленной цели на базе клиники НИИКЭЛ проведено проспективное рандомизированное исследование, объектом которого стали пациентки с установленным диагнозом интерстициальная или интерстициально-субсерозная 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 в периоперационном периоде при ЭМА, а также клинических проявлений ПЭС в целом и болевого синдрома в частности, в зависимости от методик периоперационного обезболивания. Параллельно исследованы изменения системы гемостаза при ЭМА у пациенток со степенью риска ВТЭО не более IА по классификации С. Samama и M. Samama вне зависимости от методики обезболивания.

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 базируется на данных исследования динамики маркеров хирургического стресс-ответа, оценки клинического течения постэмболизационного синдрома и эффективности методик обезболивания у 96 пациенток с множественной миомой матки в периоперационном периоде при ЭМА и подтверждается записями в медицинских документах и картах пациенток гинекологического отделения, представленных на проверку первичной документации. Лабораторные исследования выполнены на сертифицированном оборудовании с использованием методов и реактивов, отвечающих современным требованиям.

Статистическая обработка результатов производилась на персональном компьютере 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). Данные в этом случае представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Для выборок, распределение которых отличалось от нормального, рассчитаны медиана (Me), первый ($Q1$) и третий ($Q3$) квартили, данные в этом случае представлены в виде медианы и межквартильного размаха ($Me (Q1; Q3)$).

Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная (количество) и относительная частота проявления признака (в %). Для определения статистической значимости различий в показателях, полученных в разные моменты времени, использовался критерий Фридмана. 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 $p < 0,05$. Оценка взаимосвязи показателей проводилась посредством рангового коэффициента корреляции (r) по Спирмену. Корреляционная связь оценивалась как сильная ($r > 0,75$), умеренная ($0,25 < r < 0,75$) и слабая ($r < 0,25$). Корреляционную связь считали статистически значимой при $p < 0,05$.

Апробация работы

Данные, полученные в ходе исследования, доложены и обсуждены 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 регионарной депо инъекции при эмболизации маточных артерий внедрено в клиническую практику работы 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 пособия при ЭМА.

ГЛАВА 1 СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВОПРОСАХ АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОК ПРИ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

1.1 Эмболизация маточных артерий с позиции врача анестезиолога-реаниматолога

Миома матки является наиболее частой патологией и встречается у 20–40 % женщин репродуктивного возраста [13; 26; 152]. Заболевание может протекать как бессимптомно, так и с развёрнутыми клиническими проявлениями. У 75–84 % пациенток миома носит многоузловой характер. Основными клиническими проявлениями, влияющими на качество жизни, являются: нарушение репродуктивной функции, маточные кровотечения, ведущие к развитию анемического синдрома, тазовая боль, урологические и желудочно-кишечные нарушения [13].

В целом, лечение методом эмболизации сосудов имеет более чем столетнюю историю. Первоначально эмболизация использовалась для остановки кровотечений, возникших в послеродовом периоде (кесарево сечение, миомэктомия, гистерэктомия) или как подготовительный этап лечения гиперваскуляризированных опухолей и артериовенозных мальформаций [76; 121].

Впервые данные об ЭМА, как о самостоятельном методе лечения при миомах матки, опубликованы в 1995 г. J. Ravina [51] и первоначально, в силу своей малой травматичности, использовалась у пациенток с высоким риском при невозможности выполнения гистерэктомии, но уже к началу XX века прочно вошла в арсенал методов лечения миомы матки как альтернатива хирургическому лечению.

Показания к ЭМА артерий во многом совпадают с показаниями к гистерэктомии и миомэктомии и включают наличие симптомной, в том числе множественной, миомы матки [105; 136; 164; 165].

В настоящее время ЭМА используется и при гигантских миомах, как самостоятельный метод или как первый этап комплексного лечения [9; 49; 113]. Сохраняет свою актуальность использование ЭМА в urgentных ситуациях для остановки маточных кровотечений у больных с доброкачественными и злокачественными опухолями матки, а также для остановки послеродовых кровотечений [40]. Весомым аргументом в пользу ЭМА является возможность избежать общей анестезии, минимальная операционная травма, что делает возможным её использование у больных с серьёзными сопутствующими заболеваниями, в том числе со стороны сердечнососудистой и дыхательной систем. Таким образом, в настоящее время ЭМА при симптомной миоме матки в большинстве случаев является предпочтительнее хирургического лечения [5; 35; 101; 138; 163].

Перечень противопоказаний для ЭМА достаточно узок, большинство авторов включают в него беременность, злокачественные новообразования матки и придатков, обострение воспалительных заболеваний малого таза, аллергические реакции на рентгеноконтрастные препараты, коагулопатии и хронические заболевания в фазе декомпенсации [5; 34; 92; 138].

Малоинвазивный характер вмешательства при ЭМА не исключает необходимость полноценного предоперационного общеклинического и гинекологического обследования [5; 34].

В настоящее время в подавляющем большинстве случаев для доступа при ЭМА используется правая бедренная артерия, затем последовательно катетерируются внутренняя подвздошная артерия и ствол маточной артерии. Проводится ангиография, позволяющая определить оптимальный для данной пациентки диаметр частиц эмболизирующего вещества. Далее проводится контрольная артериография маточной артерии, определяются признаки «конечной точки» эмболизации. Затем аналогично производится катетеризация и эмболизация ипсилатеральной маточной артерии.

В качестве эмболизирующих веществ применяются сферические и несферические частицы поливинилалкоголя PVA, а также трисакриловые

эмбосферы. Дамиров М. М. и соавт. в обзоре литературы приводят данные, что «общепринятыми являются следующие размеры применяемых частиц: для несферических препаратов 500–700 нм, для современных сферических препаратов свыше 700 нм» [5], указанные данные согласуются с данными, приводимыми зарубежными исследователями [66; 108].

Обзор публикаций, включающий материалы рандомизированных исследований, убедительно доказывают меньший риск тяжелых при ЭМА, чем при других вариантах хирургического лечения миомы матки: 1,3–4,5 % пациентов с ЭМА против 14,5–16,0 % при гистерэктомии [50; 67; 110; 160].

Наиболее частые осложнения при ЭМА приведены в таблице 1, указанные в ней данные согласуются с данными отечественных и зарубежных исследователей [5; 29; 34; 44; 93].

Таблица 1 – Осложнения ЭМА

Осложнения острой фазы (первые сутки после ЭМА)	Осложнения подострой (2–7 сутки после ЭМА) и хронической фазы (более 7 суток)
Боль	Боль
Постэмболизационный синдром	Транзиторная или постоянная аменорея
Сепсис	Эндометрит
Кровотечение	Задержка мочи
Гематома в области паха	Экспульсия миоматозного узла
Реакция на контраст	Отсроченная реакция на контраст
Вазовагальная реакция	Тубоовариальный абсцесс
Тромбоэмболия лёгочной артерии	Некроз и разрыв матки

В литературе описаны относительно более редкие осложнения ЭМА, такие как разрыв артерии, контраст-индуцированная нефропатия, нецелевая эмболизация (артерии кишечника, мышц ягодицы, нижних конечностей) [29; 34; 44; 93].

О важности контроля и оценки хирургического стресс-ответа при ЭМА свидетельствует описанный Nguyen D. B. et al. [45] случай развития

респираторного дистресс-синдрома и системной воспалительной реакции после ЭМА у пациентки с гигантской миомой матки.

Обращает на себя внимание относительно высокий риск ВТЭО при ЭМА. Так, частота развития ТЭЛА у больных, подвергшихся данной процедуре, составляет 0,2–0,4 % [29; 96]. Из 8 описанных в литературе летальных исходов при ЭМА, 5 обусловлено ТЭЛА [85; 86; 91; 107; 137].

Проведённое Титовой Г. П. и соавт. морфологическое исследование препаратов после ЭМА, полученных путем оперативного лечения и самопроизвольного рождения узлов, показало, что «уменьшение притока артериальной крови к матке приводит к ишемии органа с развитием некробиотических и некротических изменений в тканях лейомиомы и в меньшей степени – в миометрии» [28].

Инфаркты и асептические некрозы узлов сопровождаются развитием отёка и перифокального воспаления той или иной степени выраженности. В процесс вовлекаются ткани здорового миометрия, подвергаясь сдавлению и растяжению, что ведёт к повышению тонуса и ещё более усугубляет болевую импульсацию. Имеет значение не только ишемизация самого миоматозного узла, а также острое прекращение кровотока в сосудах неизмененного миометрия. По данным доплерометрии в 1-е сутки после ЭМА происходит значительное снижение максимальной скорости кровотока в маточных артериях [6; 14; 17].

Указанные изменения являются патоморфологической основой постэмболизационного синдрома, который развивается в разной степени выраженности у всех пациенток после ЭМА и является частью иммуноопосредованного ответа на эмболизацию солидного органа [101]. Синдром постэмболизации – это давно признанный симптомокомплекс, который может следовать за терапевтической эмболизацией печени или почек и других органов [67].

Постэмболизационный синдром при ЭМА включает в себя следующие проявления: болевой синдром, как правило, резко выраженный, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, проявления интоксикационного

синдрома, слабость, тошноту, реже рвоту, нарушения мочеиспускания, выделения из половых путей [67; 168].

В более ранних исследованиях большинство авторов выдвигало предположение, что степень выраженности постэмболизационного синдрома зависит от размеров миоматозных узлов, их локализации, особенностей строения сосудов перифиброидного сплетения, наличия коллатеральных источников кровоснабжения, состава и размера частиц эмболизирующего препарата. Однако, по данным последних исследований данная зависимость не подтверждается и развитие постэмболизационного синдрома связывают с высвобождением цитокинов, обусловленным ишемией и некрозом миоматозных узлов [136; 138].

Основным проявлением ПЭС является болевой синдром, регистрируемый в 100 % случаев, и требующий активного обезболивания [77; 138; 168].

Таким образом, с точки зрения анестезиолога-реаниматолога ЭМА является уникальной процедурой. С одной стороны, малоинвазивное хирургическое вмешательство, технически заключающееся в пункции бедренной артерии и введении эмболизирующего вещества, практически безболезненно и проходит в условиях местной анестезии. С другой стороны, введение эмболизирующего вещества запускает каскад событий, ведущих к ишемии миоматозных узлов и в той или иной степени ишемии здорового миометрия, запуская развитие постэмболизационного синдрома, основным проявлением которого является боль, требующая активного обезболивания и лечения в послеоперационном периоде. Выраженность хирургического стресс-ответа при ЭМА остаётся открытым вопросом.

1.2 Хирургический стресс-ответ и его иммуно-биохимические маркёры

Любое оперативное вмешательство влечет за собой цепь взаимосвязанных эндокринных, метаболических и иммунных изменений, степень выраженности которых зависит от агрессивности хирургической тактики [2; 20; 69; 115].

Исследованию механизмов хирургического стресс-ответа, его роли в

обеспечении защитно-приспособительных реакций и в развитии патологических состояний посвящено огромное количество работ. Особенно актуальным в последнее время становится изучение особенностей и выраженности хирургического стресс-ответа при малоинвазивных хирургических вмешательствах [2; 41; 128; 106].

Согласно данным Винника Ю. С. и соавт., наиболее обоснованным критерием оценки выраженности хирургического стресс-ответа является: «периоперационное комплексное количественное определение биомаркёров трёх основных типов реакций: нейроэндокринных (кортизол, АКТГ, пролактин и т. д.), метаболических (глюкоза, про- и антиоксиданты) и иммунных (про- и противовоспалительные интерлейкины). Противоречивость имеющихся в литературе сведений об эффективности хирургической стресс-протекции усугубляется односторонним учетом в большинстве исследований лишь нейроэндокринных или метаболических проявлений системной реакции. Актуальность комплексного изучения напряженности хирургического стресс-ответа растет с расширением технических возможностей малоинвазивного лечения пациентов» [2].

В ответ на прямое повреждение ткани наблюдается увеличение афферентной импульсации из пораженного участка, которая, в свою очередь, активирует гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую систему и симпатическую нервную систему. Выраженность реакции определяется скоростью, видом, травматичностью и длительностью хирургического воздействия [11; 115].

Адренокортикотропный гормон активирует выработку надпочечниками глюкокортикоидов. Наиболее изученным в качестве маркёра хирургического стресс-ответа является кортизол. Нарастание уровня плазменной концентрации кортизола отмечается уже с момента начала операции и существенно отличается при высоко инвазивных и минимально инвазивных хирургических процедурах [10; 146].

Метаболическим маркёром выраженности хирургического стресс-ответа является инсулинорезистентность. С одной стороны, снижается секреция

инсулина, с другой – гормоны стресса индуцируют гликолиз, гликогенолиз и глюконеогенез, что в совокупности приводит к развитию гипергликемии. Уровень гипергликемии в периоперационном периоде прямо пропорционален травматичности оперативного вмешательства и является высокоэффективным критерием оценки выраженности хирургического стресс-ответа [11; 61].

Из белков острой фазы наиболее изученным является С-реактивный белок. В системном обзоре D. Watt et al., посвященном маркерам стресс-реакции, показано, что уровень концентрации CRP повышается в ближайшие часы послеоперационного периода с пиковыми значениями в первые – третьи сутки и зависит от степени агрессивности хирургической тактики [68; 170].

В настоящее время большое значение придается иммунному компоненту операционного стресса, уделяется внимание как динамической оценке маркеров воспалительной реакции и определению прогностической значимости, так и клинико-лабораторным сопоставлениям [11; 31; 55; 90].

Реализацию иммунных и воспалительных процессов контролируют цитокины. Цитокины представляют собой группу полипептидных медиаторов молекулярной массой от 5 до 50 кДа. К ним относятся интерлейкины, интерфероны, фактор некроза опухоли, колониестимулирующие факторы, факторы роста, нейропоэтины, хемокины. По функциональному профилю выделяют следующие группы цитокинов:

1) провоспалительный и иммуностимулирующий профиль:

IL-1 α , IL- β , IL-6, IL-8, IL-12, IL-17, IL-18, IFN- γ , TNF- α , TNF- β , GM-CSF и другие.

2) противовоспалительный и иммуносупрессивный профиль: IL-1ra, IL-10, TGF- β , IL-35, IFN- α , IFN- β .

3) ростовые факторы:

IL-3, IL-5, IL-7, IL-11, IL-34, GM-CSF, G-CSF, M-CSF (гемопоэз);

IL-2, IL-7, IL-9, IL-12, IL-15, IFN- γ , TNF- α , TNF- β (Т-прайминг);

IL-2, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13, IL-14, IL-21, IFN- γ , TNF- α , TNF- β (В-прайминг).

4) хемоаттрактанты: все хемокины.

Наиболее изученными маркерами острой воспалительной реакции на повреждение являются интерлейкин-1 (IL-1), фактор некроза опухоли (TNF- α) и интерлейкин-6 (IL-6). Установлено, что продукция провоспалительных цитокинов прямо пропорциональна степени распространённости тканевого повреждения, гипоксии, продолжительности и травматичности операции и коррелирует с риском послеоперационных осложнений [4; 11; 31; 55]. Увеличение уровня провоспалительных цитокинов происходит в первые часы после хирургического вмешательства и остается повышенным в течение 2–3 суток после операции.

Завершение воспалительного процесса обеспечивается по типу отрицательной обратной связи, IL-6 стимулирует высвобождение противовоспалительных цитокинов, таких как интерлейкин-4 (IL-4), интерлейкин-10 (IL-10), антагонистов рецептора IL-1 [31]. Соотношение провоспалительных и противовоспалительных цитокинов обуславливает выраженность воспалительной реакции в целом [4; 90; 144], более того, изменения цитокинового профиля в сторону увеличения провоспалительного компонента ведут к увеличению продукции гормонов стресса, которые в свою очередь стимулируют выработку цитокинов [55; 90; 170].

Имеется значительный материал, доказывающий существенную роль цитокинов в развитии болевых синдромов. Так, IL-1 и IL-6 способны активировать механизмы развития первичной и вторичной гипералгезии и участвовать в патогенезе развития послеоперационного хронического болевого синдрома. В свою очередь, интенсивные болевые ощущения способствуют увеличению продукции цитокинов [55; 100; 112; 143].

Опубликовано достаточно большое количество работ, в которых сравнивались различия проявлений операционного стресса при традиционных, открытых и малоинвазивных оперативных вмешательствах. В ходе данных исследований установлено, что применение малоинвазивных технологий в меньшей степени активирует иммуно-биохимические механизмы операционного стресса [11; 124; 139; 144].

Несмотря на то, что степень выраженности воспалительных реакций на операционный стресс при малоинвазивных оперативных вмешательствах остаётся актуальной проблемой, исследования, посвященные изучению данной проблемы при ЭМА, отличаются немногочисленностью. Имеются лишь единичные работы, отражающие динамику гормонов стресса и изменения цитокинового профиля при окклюзии маточных артерий [32; 111].

В данных исследованиях подчёркивается факт менее выраженных проявлений хирургического стресс-ответа при ЭМА, в сравнении с таковыми при хирургической тактике лечения миомы. Однако малоинвазивный характер вмешательства при эмболизации не исключает выхода ситуации из-под контроля с развитием развёрнутого SIRS и респираторного-дистресс синдрома [45], что подчёркивает важность динамического контроля маркёров стресс-реакции и своевременной коррекции проявлений защиты организма от операционного стресса.

1.3 Изменения свёртывающей системы в периоперационном периоде при эмболизации маточных артерий

Иммуно-биохимические изменения, составляющие основу хирургического стресс-ответа, не могут не затрагивать систему гемостаза. Однако количество публикаций об изменениях в системе гемостаза при ЭМА крайне ограничено. Особенно актуальным изучение сдвигов в системе коагуляции становится в свете относительно высокого риска ВТЭО при ЭМА. Ряд авторов в своих работах используют термин «ЭМА – ассоциированная ТЭЛА» [43; 62; 91], механизм которой не вполне ясен. Н. Hamoda и соавторы [91] предполагают теоретическую возможность стаза крови в увеличенных и переполненных венах малого таза при гиперваскуляризированных миомах. Данный факт подтверждается описаниями клинических случаев ТЭЛА у пациенток с миомами матки и компрессией вен таза миоматозными узлами [42; 83; 123].

J. Qiu и соавторы [43] возможным фактором риска называют длительное

давление на место пункции бедренной артерии, ведущее к стазу крови. Доброхотова Ю. Э. и соавторы закономерно указывают на необходимость скрупулёзного выявления факторов риска ВТЭО у пациенток, которым планируется ЭМА. Более того, они предлагают расширить известную классификацию степени риска послеоперационных ВТО С. Samama и М. Samama (в модификации от 1999 г.) [134], включив дополнительные критерии, повышающие данный риск в раннем послеоперационном периоде у больных с миомой матки. К таковым критериям авторы относят: «отягощенный семейный тромботический анамнез, неразвивающуюся беременность и осложненное течение беременности в анамнезе, менометроррагии, приводящие к анемии, наличие быстрорастущей миомы, мутация MTHFR (метилентетрагидрофолатредуктазы), мутация Лейдена (точечная мутация V фактора), мутация гена протромбина G 20210A, гипергомоцистеинемия, (ГГЦ), положительный волчаночный антикоагулянт (ВА+)» [22].

Другие авторы [62; 88] указывают на то, что сама процедура ЭМА приводит к неадекватной активации коагуляционного каскада на фоне некроза тканей миомы.

В отечественных исследованиях при оценке традиционных показателей коагулограммы [1; 22; 25] не отмечают выраженных гиперкоагуляционных изменений после ЭМА, за исключением увеличения фибриногена и уменьшения тромбинового времени. В исследовании Рогожиной И. Е. и соавторов приводятся данные, свидетельствующие об активации коагуляционного потенциала после ЭМА, проявляющиеся повышением продуктов паракоагуляции с одновременной активацией процессов фибринолиза [25].

Таким образом, динамический контроль системы гемостаза в периоперационном периоде и вопрос профилактики тромбоэмболических осложнений при эмболизации маточных артерий у пациенток с миомой матки крайне актуален.

Рутинные коагуляционные тесты способны оценить только некоторые отдельные составляющие каскада коагуляции и не отражают картину свёртывания

в целом. Перспективным представляется применение метода тромбоэластографии, позволяющего провести интегральную оценку состояния гемостаза с оценкой плазменного и тромбоцитарного компонентов, а также системы фибринолиза [122].

1.4 Мультиmodalная анестезия для периоперационного обезболивания пациенток при эмболизации маточных артерий

Сенсорным и эмоциональным отражением альтерации является развитие боли. По определению International Association for the Study of Pain, (IASP), боль – это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с истинным или потенциальным повреждением ткани или описываемое в терминах такого повреждения. Считается, что интенсивность болевых ощущений не должна превышать 3 баллов по ВАШ в покое и 4 баллов при активации [3; 8; 15; 18]. Овсянников В. Г. и соавторы подчеркивают, что «боль всегда субъективна, так как является результатом одновременной динамической обработки импульсов от ноцицепторов и большого числа других входящих экстероцептивных и интероцептивных сигналов» [8].

Внедрение малоинвазивных технологий не снимает с повестки дня вопрос адекватного обезболивания. Кажущаяся простота малоинвазивных хирургических вмешательств делает пациента более требовательным к качеству анестезиологического пособия. Перед анестезиологом встаёт вопрос выбора методик анестезиологического обеспечения, обеспечивающих не только безопасность и эффективность, а также комфортность периоперационного периода.

Эмболизация маточных артерий часто ассоциируется с послеоперационной болью, что, по мнению ряда клиницистов, может даже являться ограничивающим фактором использования данной методики лечения [95].

Болевой синдром после эмболизации регистрируется практически в 100 % случаев. Выраженная боль возникает уже через 30–40 мин, достигая у некоторых

пациенток 7–10 баллов по ВАШ, и сохраняется в течение 1–3 суток [23; 92; 108; 131; 168].

После ЭМА создаются условия для развития как первичной, так и вторичной гипералгезии. Под действием выделяющихся на фоне ишемии медиаторов боли и воспаления, провоспалительных цитокинов происходит перевозбуждение периферических болевых рецепторов, ведущее к первичной гипералгезии. Избыточная активация NMDA-рецепторов через афферентные С-волокна ведёт к перевозбуждению спинальных и супраспинальных ноцицептивных структур ЦНС и активации механизмов вторичной гипералгезии [8; 18; 23].

Согласно современной теории [18; 126] ноцицепция включает в себя четыре последовательных процесса:

- 1) трансдукция и трансформация повреждающего воздействия в электрические импульсы на уровне ноцицептивных рецепторов на периферии;
- 2) трансмиссия – передача импульсов по цепи проводящих путей – спинномозговой ганглий – задние рога спинного мозга – таламокортикальные пути – кора постцентральной извилины;
- 3) модуляция – подавление или облегчение восприятия ноцицептивной импульсации на уровне желатинозной субстанции в задних рогах спинного мозга;
- 4) перцепция – формирование эмоционального субъективного ощущения боли на уровне центральной нервной системы.

Эффективная антиноцицептивная защита должна строиться на принципах многоуровневого подавления импульсации с акцентом на блокаду на начальные этапы зарождения болевого синдрома [18; 109; 126; 135].

Наиболее перспективной и патогенетически направленной является концепция упреждающей мультимодальной периоперационной аналгезии, основанная на сочетанном применении методов обезболивания [38; 116; 118; 126; 171].

Основные принципы данной концепции можно сформулировать следующим образом:

- 1) ограничение использования опиоидных анальгетиков ввиду их недостаточной эффективности в монотерапии и наличия побочных эффектов;
- 2) более широкое применение современных неопиоидных анальгетиков;
- 3) применение комплексного послеоперационного обезболивания с одновременным использованием нескольких анальгетических препаратов;
- 4) включение в общую схему обезболивания методов местной и регионарной анестезии;
- 5) превентивный характер обезболивания.

В рамках схем мультимодальной аналгезии в настоящее время используются следующие группы препаратов:

- наркотические анальгетики;
- нестероидные противовоспалительные средства – блокаторы циклооксигеназы-1 и 2 (ЦОГ-1, 2);
- ненаркотические анальгетики центрального действия (парацетамол, нефопам, дексмететомидин);
- препараты, воздействующие на NMDA-рецепторный комплекс (кетамин, габапентиноиды, сульфат магния),

в сочетании с различными методиками местной и регионарной анестезии [16; 19; 39; 59; 70; 99; 114].

Вышеуказанный список со временем видоизменяется и расширяется, в недавнем времени он пополнен липосомальной формой бупивакаина, обладающей более длительным действием [154], ведутся работы по внутривенному применению с целью обезболивания лидокаина [169].

Применение комбинации препаратов в рамках мультимодального подхода позволяет достичь максимального анальгетического эффекта при меньших дозах отдельных лекарственных препаратов, соответственно уменьшается дозозависимая частота и степень выраженности побочных эффектов [3; 15; 18; 19; 73]. Местные анестетики обеспечивают блокаду болевых импульсов на уровне трансдукции и трансмиссии, НПВС, ингибируя выработку медиаторов воспаления, подавляют процессы трансдукции, неопиоидные анальгетики

центрального действия вызывают аналгезию, воздействуя на специфические нейротрансмиттеры [38; 89; 118], центральные механизмы анальгетического действия описаны и для НПВС [18; 171].

Несмотря на то, что ЭМА используется более двух десятков лет, на сегодняшний день не существует единой методики и тактики обезболивания при данном вмешательстве. Большинство зарубежных клиник с момента внедрения ЭМА в клиническую практику и по сей день используют контролируемую пациентом аналгезию с использованием наркотических анальгетиков [37; 152; 166; 168] однако в РФ из-за действующих инструкций списания данная методика введения опиоидов не получила широкого распространения и чаще всего практикуется внутримышечное введение наркотических анальгетиков. Следует учитывать, что эффективная анальгетическая доза опиоидов для купирования висцеральной боли близка к дозе, вызывающей побочные эффекты (угнетение дыхания, возбуждение «рвотного центра», угнетение моторики желудка и повышение тонуса сфинктеров), кроме того применение опиоидов чревато развитием послеоперационной иммуносупрессии, нарушениями архитектоники сна: снижением его общей продолжительности и его эффективности [3; 18].

Значимым фактом является то, что опиоидная анальгезия сама по себе не может обеспечить адекватного купирования болевого синдрома у пациенток, испытывающих интенсивную ишемическую боль после ЭМА, так как в первоначальном ответе на повреждение при эмболизации органов ведущую роль играет воспаление. Учитывая это, большинство предлагаемых схем периоперационного обезболивания при ЭМА включает НПВС в качестве монотерапии или в сочетании с наркотическими анальгетиками и парацетамолом [72; 131; 136; 152; 166].

Нестероидные противовоспалительные препараты в настоящее время рассматриваются как патогенетически направленные средства снижения периферической и центральной сенситизации и гиперальгезии в условиях повреждения и воспаления тканей [18]. Механизм действия НПВС достаточно хорошо изучен и заключается в ингибировании фермента циклооксигеназы (ЦОГ),

ведущего к блокировке синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты. Выделяют два изофермента ЦОГ: ЦОГ-1, и ЦОГ-2, физиологическая роль которых различна. ЦОГ-1 – контролирует выработку простагландинов, обеспечивающих цитопротекцию слизистой желудочно-кишечного тракта, модуляцию почечного кровотока, функционирование тромбоцитов; ЦОГ-2 в норме присутствует в ничтожно малых количествах и образуется под действием тканевых факторов повреждения, многократно увеличивая выработку простагландинов в очаге воспаления. Простагландины, в свою очередь, многофункциональны и обладают широким спектром действия:

- являются модуляторами воспалительных реакций, таких, как: отек, расширение сосудов, экссудация, миграция лейкоцитов в зону повреждения;
- повышают чувствительность болевых рецепторов к физическим и химическим (гистамин, брадикинин) воздействиям, тем самым снижая порог болевой чувствительности;
- увеличивают чувствительность гипоталамуса к действию эндогенных пирогенов.

В зависимости от преимущественного ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 НПВП разделяют на неселективные ингибиторы (нс-НПВП), блокирующие ЦОГ-2 и ЦОГ-1, и селективные ингибиторы, блокирующие ЦОГ-2 (с-НПВП).

Нестероидным противовоспалительным препаратам присуще и центральное анальгезирующее действие на уровне как задних рогов спинного мозга, так и таламических центров болевой чувствительности. Таким образом, препараты данной группы способны ингибировать механизмы первичной и вторичной гиперальгезии [18; 171].

Учитывая патогенетическую направленность механизма действия НПВС, данные препараты являются одним из основных компонентов схем мультимодального обезболивания, позволяющим снизить потребность в наркотических анальгетиках [15; 19]. Но есть и обратная сторона медали, НПВС имеют сравнительно большой спектр побочных эффектов [21; 24]. Во-первых, снижение барьерной функции слизистой желудочно-кишечного тракта с

возможным эрозивным и язвенным поражением. Во-вторых, нефротоксичность: НПВС блокируют синтез простагландина E₂ и простаглицина в почках, что ведёт к вазоконстрикции и снижению почечного кровотока, следовательно, к ишемии почек, снижению клубочковой фильтрации и олигоурии. Также НПВС могут индуцировать развитие острого почечного повреждения, воздействуя непосредственно на клетки почечной паренхимы. В-третьих, НПВС оказывают прогипертензивный эффект, снижают эффективность гипотензивных препаратов: бета-блокаторов, диуретиков, ингибиторов АПФ, в меньшей степени антагонистов кальция, и в целом увеличивают риск осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы [24; 84; 132].

В рекомендациях по послеоперационному обезболиванию [89] подчеркивается, что при отсутствии противопоказаний НПВС следует назначать всем пациентам, но схема и выбор конкретного лекарственного средства должны быть индивидуализированы. Для достижения максимального эффекта НПВС должны назначаться за 30–40 минут до оперативного вмешательства.

Группой исследователей [166] была предложена оригинальная методика введения НПВС, в частности кеторолака, с целью достижения большей концентрации в очаге воспаления при ЭМА. Указанный препарат вводили в разделенной дозе в каждую из маточных артерий таким же образом, как при химиоэмболизации, то есть после того, как первые несколько миллилитров эмболических частиц закупорили большую часть оттока маточной артерии. По аналогичной методике было предложено введение в маточные артерии лидокаина [132]. Однако убедительных данных об эффективности данных методик не получено [97; 98].

Другим современным центральным неопиоидным анальгетиком является нефопам. Данный препарат первоначально применялся в качестве антидепрессанта, в дальнейшем было выявлено его анальгетическое действие, что явилось основанием использования для купирования болевого синдрома в послеоперационном периоде. Механизм противоболевого действия нефопама обусловлен подавлением активности NMDA-рецепторов, ингибированием

обратного захвата дофамина, серотонина и норадреналина, что ведёт к усилению тормозных нисходящих норадренергических и серотонинергических влияний. Кроме того нефопам оказывает слабое антигистаминное, антихолинергическое и симпатомиметическое действие [7]. Преимуществом использования нефопама является отсутствие угнетающего действия на дыхание и моторику ЖКТ, не вызывает привыкания. Из побочных эффектов, присущих нефопаму, следует отметить тошноту, рвоту, тахикардию, гиперемию кожных покровов, зуд, потливость, возбуждение, боль в месте инъекции.

Раннее назначение нефопама в периоперационном периоде достаточно эффективно купирует болевой синдром и снижает потребность в назначении морфина в 2 раза [102].

Многие исследователи отмечают синергизм при назначении нефопама в комбинации с НПВС, чаще всего с кетопрофеном [7; 30].

Несмотря на перспективность использования нефопама для купирования болевого синдрома, его использование при ЭМА в литературе не отражено.

Для купирования послеоперационного болевого синдрома при ЭМА из препаратов, воздействующих на NMDA-рецепторы, описано применение кетамина [119], однако преимущества сочетанного применения морфина с кетаминном в сравнении с изолированным применением морфина выявлено не было.

С учётом выраженности воспалительной реакции при ЭМА, интересен вопрос включения глюкокортикоидных препаратов в схему послеоперационного мультимодального обезболивания. В проспективном рандомизированном контролируемом исследовании Kim S. Y. и соавт. [148] продемонстрировали, что однократное внутривенное введение 10 мг дексаметазона за час до ЭМА эффективно уменьшало воспаление и болевой синдром в течение первых 24 часов после процедуры. Кроме того, по сравнению с группой принимавшей плацебо, пациенты, получавшие дексаметазон, имели значительно более низкие уровни маркёров воспаления в первые сутки после ЭМА. Требуется дальнейшего изучения вопроса эффективности добавления дексаметазона в качестве адъюванта для

местных анестетиков при периферических нервных блоках [94; 98; 103; 135; 147].

Учитывая выраженность болевого синдрома, в ряде клиник при ЭМА используются спинальная или продлённая эпидуральная анестезия, которые достаточно эффективно купируют болевой синдром [77; 95; 127; 168].

Применение спинальной и продлённой эпидуральной анестезии увеличивает инвазивность анестезиологического пособия, следовательно, и риск осложнений, кроме того нельзя сбрасывать со счетов технические трудности обеспечения безопасности ведения больных с продлённой эпидуральной анальгезией вне отделений анестезиологии-реаниматологии.

1.5 Современные регионарные методики и блокады, перспективные для использования в схемах мультимодальной анестезии при эмболизации маточных артерий

Выраженность болевого синдрома, отсутствие оптимальных методов обезболивания диктуют необходимость поиска альтернативных методик обезболивания на основе регионарных блокад. Преимуществом использования методик местной анестезии является воздействие на уровне начальных этапов зарождения болевого синдрома – блокирование процессов трансдукции и трансмиссии, с одновременной блокадой вегетативных эфферентных волокон, что ведёт к уменьшению симпатических влияний и обеспечивает стресс-лимитирующий эффект.

Непосредственно для купирования послеоперационной боли при ЭМА Binkert С. А. и соавт. [142] предложили блокаду верхнего гипогастрального нервного сплетения – верхний гипогастральный блок (SHNB). Данные авторы продемонстрировали, что SHNB является безопасным и минимально затратным по времени способом уменьшения боли и уменьшения потребления опиатов после ЭМА. Эффективность данной методики также подтверждена в проспективном рандомизированном двойном слепом контролируемом исследовании, сравнивающим SHNB с плацебо [141]. Однако предложенный данными авторами

трансабдоминальный доступ к верхнему гипогастральному сплетению требует рентгенологического сопровождения и несет в себе опасность перфорации кишечника или других органов [87].

В последнее время, как в общехирургической практике, так и при акушерско-гинекологических вмешательствах, ведутся активные исследования по применению в схеме мультимодальной анестезии новых методик регионарного обезболивания на основе мышечных и межфасциальных блоков, способных стать альтернативой эпидуральной блокаде. К таким методикам относятся: блокада поперечного пространства живота, блокада квадратной поясничной мышцы, блокада фасциального влагалища разгибателя спины, ретроламинарный блок, паравертебральная блокада, выполняемые с применением УЗИ-навигации.

При блокаде поперечного пространства живота (*Transversus abdominis plane* (TAP) block) местный анестетик блокирует передние ветви грудных спинномозговых нервов Th7–Th12, а также подвздошно-подчревный и подвздошно-паховый нервы, берущие свое начало от корешка L1, обеспечивая анестезию передней и латеральной брюшной стенки [12; 58; 140].

В зависимости от точки доступа выделяют подрёберную, латеральную и заднюю TAP-блокады, и их сочетание, местный анестетик при этом вводится между прямой и поперечными мышцами живота и/либо между внутренней косой и поперечной мышцами живота. Ни один из вариантов TAP-блока не обеспечивает блокады висцеральных ноцицептивных импульсов, но значительно уменьшает выраженность соматического компонента боли, возможно, именно с этим фактом связаны противоречивые данные о его эффективности в гинекологической практике [27; 157; 162].

В 2007 г. R. Blanco впервые был предложен в качестве метода послеоперационной анальгезии блок квадратной поясничной мышцы *Quadratus Lumborum Block* (QLB) [56; 57]. QLB эффективно блокирует соматическую и интенсивную висцеральную боль, обеспечивая эффективную анальгезию на уровне Th6–L2 дерматомов, и в настоящее время широко используется для лечения острой послеоперационной боли во многих областях хирургии, включая

урологию, абдоминальную хирургию, гинекологию и ортопедию [47; 53; 81; 120].

В зависимости от зоны введения раствора местного анестетика выделяют четыре типа QLB [56; 57; 159]:

- 1) латеральный – местный анестетик вводится в зону прилегания латерального края *m. quadratum lumborum* к поперечной фасции;
- 2) задний местный анестетик вводится между внутренним листком пояснично-грудной фасции и задней частью *m. quadratum lumborum*;
- 3) передний местный анестетик вводится перед *m. quadratum lumborum* в зоне её прилегания к поперечному отростку L4;
- 4) интрамускулярный, при котором местный анестетик вводится непосредственно в толщу *m. quadratum lumborum*.

Механизм анальгетического действия QLB до сих пор до конца не ясен, распространение местного анестетика паравертебрально подтверждается в одних исследованиях [153] и опровергается в других [129].

Из возможных точек приложения, обеспечивающих висцеральную блокаду, обсуждается действие местного анестетика на чревный ганглий и /или на симпатические ветви спланхнических нервов, а также влияние местного анестетика непосредственно на механо- и ноцицепторы пояснично-грудной фасции, принимающие участие в восприятии острой и формировании хронической боли [12; 46].

Блокада *m. Quadratum lumborum* в последние годы активно используется для послеоперационной анальгезии в акушерстве и гинекологии [57; 81; 133]. Описано эффективное применение QLB купирования выраженного болевого синдрома при ЭМА [52].

С 2016 года в клинической практике используется блокада фасциального пространства *m. Erector spinae* (Erector Spinae Plane Block (ESP-блок) [151]. ESP-блок относится к межфасциальным блокам и описывается как инъекция местного анестетика между фасцией, покрывающей *m. erector spinae*, и задней поверхностью поперечного отростка целевого позвонка на уровнях от Th3 до L4 в зависимости от вида хирургического вмешательства [150]. В настоящее время

применяется в абдоминальной, торакальной хирургии и ортопедии для купирования послеоперационного болевого синдрома [63; 78; 145; 149; 161].

ESP-блок показал себя эффективным методом послеоперационного обезболивания в гинекологической практике [54; 60; 160; 169].

Аналогично QLB, ESP-блок воздействует как на висцеральные, так и на соматические компоненты болевого синдрома. В исследованиях показано распространение раствора при данном блоке на вентральные и дорсальные ветви спинномозговых нервов и спинальные ганглии в паравертебральном пространстве [71; 158].

Близок по технике и анатомической области введения местного анестетика к ESP-блоку ретроламинарный блок Retrolaminar Block (RLB), или как ещё его называют паравертебральный преламинарный блок, выполняемый более медиально по отношению к целевому остистому отростку, чем ESP-блок (1,0–1,5 см от надостистой линии при RLB, и 2–3 см при ESP-блоке) местный анестетик вводится дорсально по отношению к пластинке дуги (*lamina arcus*) целевого позвонка, в отличие от классической паравертебральной блокады. Описана техника выполнения RLB как «вслепую» [48], так и под УЗИ контролем [65; 117; 154].

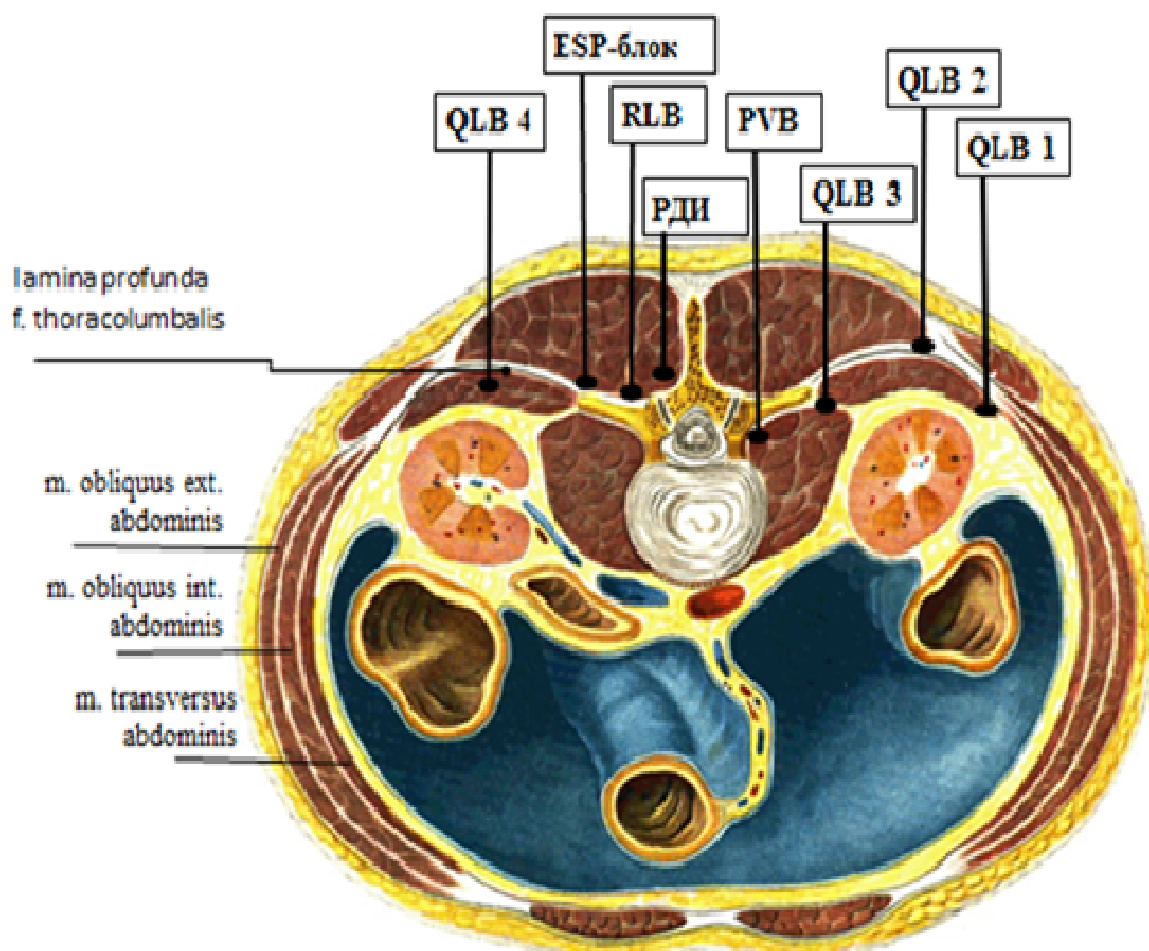


Рисунок 1 – Схематическое изображение мышечно-фасциальных блоков

Механизм действия данного блока близок к механизму действия ESP-блока [65], кроме того, при использовании обеих техник при МРТ исследовании было отмечено распространение местного анестетика через межпозвоночные отверстия и в эпидуральное пространство на уровне двух – пяти позвонков от уровня инъекции [79; 82]. Постепенно накапливаются данные, свидетельствующие об эффективности и безопасности вышеуказанных блоков, более того, при увеличении количества малоинвазивных хирургических вмешательств мышечно-фасциальные блоки занимают всё более прочные позиции в схемах мультимодальной анестезии, с учётом минимального количества осложнений в некоторых случаях их использование предпочтительней применения эпидуральной анестезии [130].

Возможность воздействия на висцеральный компонент боли при QLB,

ESP-блоке и RLB является многообещающим фактом в плане их применения для обезболивания при ЭМА. Общие черты механизма действия ESP-блока и RLB – паравертебральное, фораменальное и даже эпидуральное распространение местного анестетика [36; 79; 82; 151], позволяет рассматривать данную анатомическую область как перспективную, что детерминирует необходимость более пристального изучения анатомических субстратов точек приложения и механизмов действия данных методов.

Таким образом, несмотря на то, что в последние десятилетия ЭМА достаточно широко используется во всём мире, не существует единого подхода и методики купирования выраженного болевого синдрома, развивающегося в ближайшем постэмболизационном периоде. Вопрос оптимального выбора методики обезболивания у данных пациенток остаётся не решённым. С позиции современных представлений контроля болевого синдрома обезболивание при ЭМА должно строиться на применении схем мультимодального обезболивания с включением регионарных методик.

РЕЗЮМЕ

Анализ литературных данных показал, что, несмотря на достаточно длительный период использования ЭМА для лечения миомы матки имеется ряд нерешённых 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. Весьма ограниченными являются фактические сведения о динамике иммуно-биохимических маркёров стресса при ЭМА. Нет единого мнения о методиках послеоперационного обезболивания пациенток после данного оперативного вмешательства. Схемы мультимодального обезболивания при ЭМА включают ограниченный спектр препаратов, нет данных о применении анальгетика центрального действия нефопама гидрохлорида, хорошо зарекомендовавшего себя в схемах послеоперационного обезболивания, обладающих синергетическим действием при одновременном назначении с НПВС. Имеется лишь единичное сообщение об использовании новых

регионарных мышечно-фасциальных блоков при ЭМА. Не разработан комплексный подход купирования проявлений постэмболизационного синдрома и профилактики тромбоэмболических осложнений у пациенток после ЭМА.

ГЛАВА 2 ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАЦИЕНТОК И ПРИМЕНЯЕМЫХ МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Клиническая характеристика пациенток

Научное исследование проведено путём комплексного анализа результатов обследования и лечения 96 пациенток, проходивших лечение в гинекологическом отделении клиники Научно-исследовательского института клинической и экспериментальной лимфологии – филиал ИЦиГ СО РАН.

Всем исследуемым пациенткам в плановом порядке была выполнена эмболизация маточных артерий по поводу симптомной множественной миомы тела матки. 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). Перед включением в исследование пациентки были проинформированы о сути, цели и задачах данной научной работы и подписали добровольное информированное согласие (ИС) до сбора какой-либо информации. Лабораторные тесты и нефармакологические процедуры, являвшиеся частью стандартного исследования и выполненные перед госпитализацией в последние 10 суток, использовались в качестве скрининговых.

За период с января 2016 по июнь 2019 года в клинике НИИКЭЛ – филиал ИЦиГ СО РАН произведена 181 ЭМА.

Критерии включения в исследование:

- 1) наличие миомы матки и показаний к оперативному лечению в объёме ЭМА;
- 2) информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии исключения из исследования:

- 1) отказ от участия в данном исследовании (отказались 17 пациенток);
- 2) пациентки с противопоказаниями или аллергией на любой препарат,

применяемый в исследовании (исключено 9 пациенток);

3) пациентки с сопутствующими системными заболеваниями соединительной ткани и аутоиммунными заболеваниями, сопровождающимися исходными выраженными изменениями иммуно-биохимических показателей (исключено 32 пациенток);

4) пациентки с выраженными нарушениями системы гемостаза (исключено 6 пациенток);

5) наличие в анамнезе тромбэмболических явлений (венозных, артериальных тромбозов) по данному критерию исключено 3 пациентки;

6) медицинские состояния, которые могут повлиять на проведение исследования – психиатрические заболевания, наличие алкогольной или наркотической зависимости (исключено 3 пациентки);

7) зафиксированная в анамнезе инфекция ВИЧ (исключено 3 пациентки);

8) онкологический анамнез (исключено 12 пациенток).

Пациентки, соответствующие критериям включения/исключения, методом непрозрачных запечатанных и пронумерованных конвертов были рандомизированы на три группы, по 32 человека в каждой, сопоставимые по возрасту, клинико-морфологическим характеристикам миомы матки и наличию сопутствующей патологии.

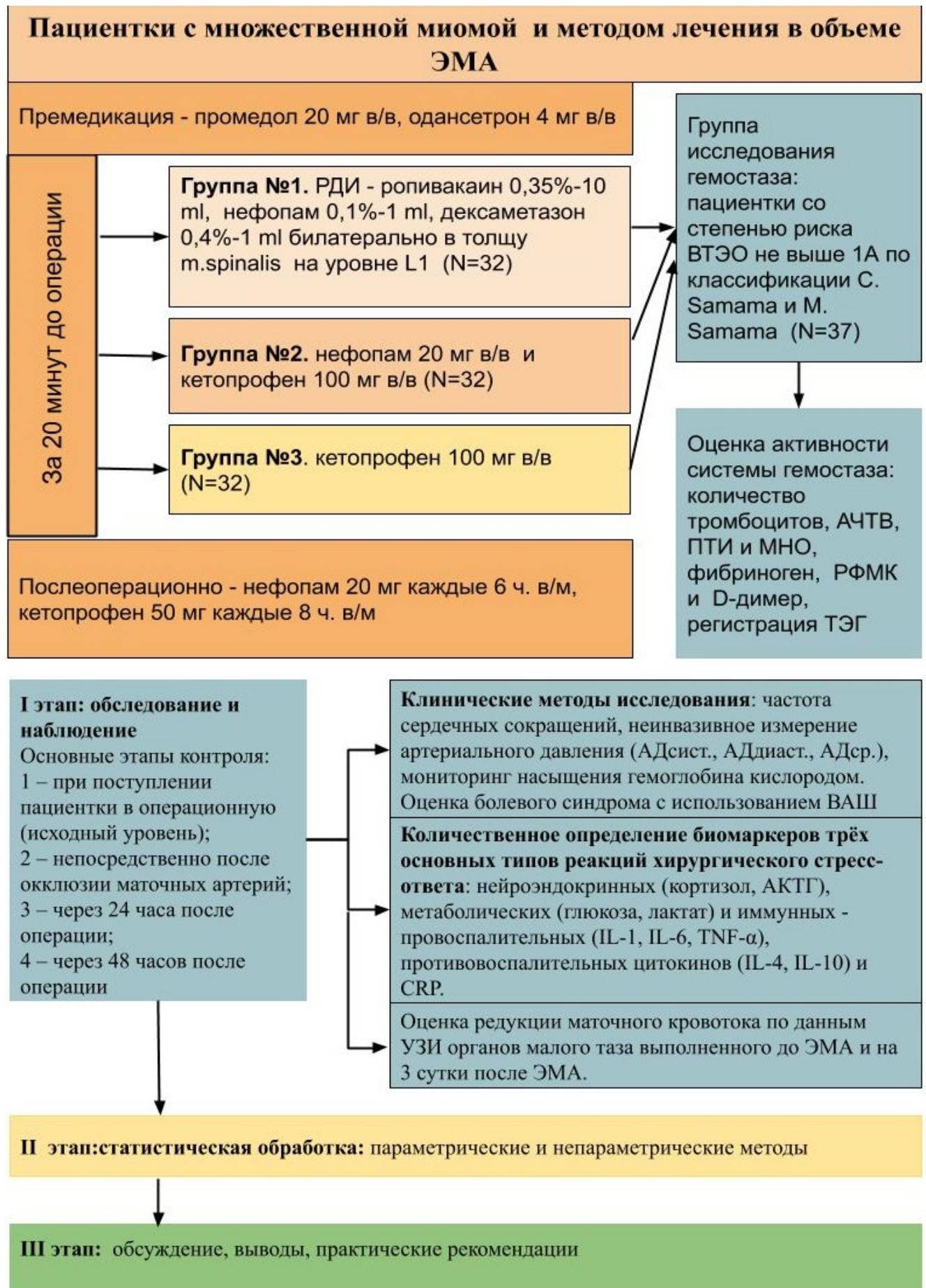


Рисунок 2 – Дизайн исследования

Группа № 1 (N = 32) – обезболивание производилось с использованием регионарной депо инъекции с применением комплекса лекарственных препаратов, состоящего из местного анестетика – ропивакаина 0,35 % – 20 мл, ненаркотического анальгетика центрального действия нефопама 20 мг и глюкокортикостероида – дексаметазона 8 мг.

Группа № 2 (N = 32) – обезболивание проводилось с использованием внутривенного введения 20 мг нефопама и 100 мг кетопрофена за 20 минут до операции.

Группа № 3 (N = 32) – обезболивание проводилось с использованием внутривенного введения 100 мг кетопрофена за 20 минут до операции.

Пациенткам всех трёх групп проводилась премедикация на операционном столе с использованием внутривенного введения 20 мг промедола и 4 мг одансетрона. В послеоперационном периоде анальгезия осуществлялась 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); преобладающее большинство пациенток было в возрастной группе 40–49 лет. Более подробно данные представлены в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациенток по возрасту

Возраст пациенток	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3	Всего
30–39 лет	8 (25,0 %)	7 (21,9 %)	8 (25,0 %)	23 (24,0 %)
40–49 лет	22 (68,8 %)	23 (71,9 %)	23 (71,9 %)	68 (70,8 %)
50–56 лет	2 (6,2 %)	2 (6,2 %)	1 (3,1 %)	5 (5,2 %)
Всего	32 (100 %)	32 (100 %)	32 (100 %)	96 (100 %)

Пациентки соответствовали I либо II степени анестезиологического риска по классификации ASA, данные представлены в таблице 3.

Таблица 3 – Распределение больных по степени анестезиологического риска

Степень риска по ASA	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3	Всего
I	9 (28,1 %)	10 (31,2 %)	9 (28,1 %)	28 (29,2 %)
II	23 (71,9 %)	22 (68,8 %)	23 (71,9 %)	68 (70,8 %)
Всего	32 (100 %)	32 (100 %)	32 (100 %)	96 (100 %)

Сопутствующая патология характеризовалась стадией компенсации или ремиссии, основные нозологические формы сопутствующих заболеваний представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Структура сопутствующей патологии

Сопутствующая патология	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3
Гипертоническая болезнь	7 (21,8 %)	6 (18,8 %)	6 (18,8 %)
Варикозная болезнь вен нижних конечностей	5 (15,6 %)	4 (12,5 %)	4 (12,5 %)
Нарушение толерантности к углеводам	4 (12,5 %)	3 (9,4 %)	4 (12,5 %)
Нарушение функции щитовидной железы	5 (15,6 %)	4 (12,5 %)	3 (9,4 %)
Анемия	6 (18,8 %)	7 (21,8 %)	5 (15,6 %)
Дорсопатия	4 (12,5 %)	5 (15,6 %)	3 (9,4 %)
Ожирение	5 (15,6 %)	5 (15,6 %)	4 (12,5 %)

У всех пациенток миома носила множественный характер с интерстициальной или интерстициально – субсерозной локализацией узлов. Количество узлов составляло от двух до восьми по данным УЗИ-исследования, в среднем $4,75 \pm 1,87$. Максимальный диаметр доминирующих узлов не превышал 78 мм и в среднем составлял $(39,5 \pm 1,68)$ мм без статистически значимого различия размеров между группами.

Таблица 5 – Характеристика миоматозных узлов, $M \pm m$

Характеристики миоматозных узлов	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3
Среднее количество миоматозных узлов	$4,78 \pm 1,79$	$4,69 \pm 1,85$	$4,74 \pm 1,78$
Средний диаметр миоматозных узлов, мм	$39,7 \pm 1,63$	$39,4 \pm 1,75$	$39,6 \pm 1,81$

2.2 Особенности применяемых методик периоперационного обезболивания

До проведения ЭМА пациенткам был выполнен общеклинический лабораторный скрининг, включающий общий анализ крови и мочи, определение биохимических показателей крови и коагулограммы, регистрация ЭКГ, рентгенограмма органов грудной клетки, ультразвуковое исследование вен нижних конечностей. У всех пациенток оценивался риск ВТЭО с применением классификации С. Samama и М. Samama (в модификации от 1999 г.), при выявленной степени риска ВТЭО выше 1А пациенткам за 12 часов до операции назначался клексан 0,4 мл подкожно. Пациентки поступали в стационар, имея на руках результаты гистологического исследования соскобов, полученных при гистероскопии и раздельном диагностическом выскабливании слизистой полости матки и цервикального канала. Пациенткам проводилось УЗИ органов малого таза. Протокол УЗИ включал: трансабдоминальную и трансвагинальную эхографию по общепринятой методике, трансабдоминальную и трансвагинальную цветную доплерографию и цветное доплеровское картирование (ЦДК) с определением характера кровотока, оценкой скоростных показателей систолического и диастолического кровотока и расчётом индекса резистентности (ИР). Для контроля степени редукции маточного кровотока и эффективности ЭМА ультразвуковое исследование повторяли на третьи сутки после ЭМА.

Непосредственная премедикация на операционном столе включала внутривенное введение промедола 20 мг и одансетрона 4 мг. Последний препарат включен в премедикацию с учётом того, что одним из основных проявлений постэмболизационного синдрома является тошнота и рвота [67; 125].

Пациенткам первой группы после премедикации выполнялась билатеральная регионарная депо инъекция 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 0,5–1,0 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. Данный способ введения близок к описанным в литературе RLB (Pfeiffer G. et al. 2006 г.) и ESP-блоку (Forero M. et al. 2016 г.). Предполагаемый механизм действия которых заключается в фораминальном, паравертебральном и эпидуральном распространении раствора местного анестетика [36; 79; 82; 151].

В случае с ЭМА для купирования висцерального компонента боли необходимо блокировать ветви n. Hypogastricus, осуществляющие симпатическую иннервацию тела матки и заканчивающиеся в спинном мозге на уровне T10-L2. Предположительно при введении местного анестетика в область остистой мышцы симпатическая блокада происходит на уровне превертебральных и паравертебральных ганглиев.

Пациенткам второй группы за 20 минут до операции вводилось внутривенно 20 мг нефопама и 100 мг кетопрофена.

Пациенткам третьей группы за 20 минут до операции внутривенно вводился кетопрофен в дозе 100 мг.

С учётом использования рентгенконтраста интраоперационный объём инфузии кристаллоидных растворов составлял 15 мл/кг. Ангиохирургическое вмешательство производилось в условиях рентгенооперационной. Доступ к маточным артериям проводился через правую бедренную артерию по стандартной методике Сельдингера с применением местной анестезии раствором лидокаина места пункции. В качестве эмболизата использовались микроэмболы MeriMedical 500–700 и микроэмболы Contour PVA 700–900 microns. В качестве рентгенконтраста использовался йопамидол 370 мг/мл. Средняя

продолжительность операции составила $(23 \pm 0,9)$ мин. По завершении оперативного вмешательства дальнейшее наблюдение и лечение пациенток осуществлялось в условиях гинекологического отделения.

В послеоперационном периоде анальгезия проводилась внутримышечным введением нефопама 20 мг каждые 6 часов и кетопрофена 50 мг каждые 8 часов, наркотическими анальгетиками по показаниям.

2.3 Методика оценки параметров гемодинамики

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 (SpO_2). Данные показатели фиксировались в следующих контрольных точках: 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.

2.4 Лабораторные методы оценки иммуно-биохимических показателей хирургического стресс-ответа в периоперационном периоде

Производилась комплексная оценка динамики иммуно-биохимического профиля хирургического стресс-ответа, включавшая определение изменений уровня основных гормонов стресса – АКТГ, кортизола; оценку уровня гликемии и уровня лактата. определение уровня в сыворотке крови провоспалительных (IL-1, IL-6, $TNF\alpha$) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, CRP.

Количественное определение АКТГ и кортизола производили на анализаторе IMMULITE 2000, Siemens (Германия). АКТГ определяли в плазме, обработанной ЭДТА, референсные значения данного показателя составляют

15–46 пг/мл. Количественное определение кортизола производили в сыворотке крови, референсные значения составляют 5–25 мкг/дл.

На анализаторе Beckman Coulter AU480 (Япония) уровень гликемии, лактата и С-реактивного белка. Исследование гликемии проводилось гексокиназным методом, референсные величины при котором составляют 4,1–5,9 ммоль/л. Количественное определение лактата проводили ферментативным тестом с референсными значениями 0,5–2,2 ммоль/л. Количественное определение С-реактивного протеина проводили иммунотурбидиметрическим методом, основанным на взаимодействии CRP со специфическими антителами с образованием преципитатов, увеличивающих мутность раствора пропорционально концентрации белка в образце. Референсные величины CRP составляют 0–5,0 мг/л.

Исследование цитокинов проводилось иммуноферментным методом с использованием тест-систем: Human IL-1beta Platinum ELISA Bender MedSystems GmbH, Австрия, BMS224HS; Human IL-6 Platinum ELISA, Bender MedSystems GmbH, Австрия, BMS213/2CE BMS213/2TENICE; Human IL-4 Platinum ELISA, Bender MedSystems GmbH, Австрия, BMS225-2CE IL-10 Platinum ELISA, Bender MedSystems GmbH, Австрия, BMS215/2 BMS215HS; Human TNF-alpha Platinum ELISA, Bender MedSystems GmbH, Австрия, BMS223/4 BMS223HS. Референсные значения для IL-1beta составляют 0–4,7 пг/мл, для IL-6 0–12,7 пг/мл, для IL-4 референсные значения не определены, производится оценка динамики данного показателя, IL-10 7,9–12,9 пг/мл, TNF-alpha 0–3,22 пг/мл.

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.

Кроме того контролировался общий анализ крови (ОАК) с расчётом лейкоцитарной формулы исходно, через 24 и 48 часов и на 6 сутки после ЭМА.

Всем пациенткам трижды в день проводилась термометрия.

2.5 Ультразвуковое исследование редукции маточного кровотока и эффективности эмболизации маточных артерий

Протокол УЗИ включал трансабдоминальную и трансвагинальную эхографию по общепринятой методике, трансабдоминальную и трансвагинальную цветную доплерографию и цветное доплеровское картирование (ЦДК). Оценивали показатели кровотока в маточных артериях, по периферии миоматозных узлов и непосредственно в узлах. Учитывали следующие параметры – скоростные показатели систолического и диастолического кровотока, а также индекса резистентности, являющегося отношением разницы максимальной систолической и конечной диастолической скоростями к максимальной систолической скорости кровотока.

Ультразвуковое исследование органов малого таза выполняли на аппарате «Voluson-E8 Expert BT-12» до оперативного вмешательства и на третьи сутки после ЭМА.

2.6 Методика оценки выраженности периоперационного болевого синдрома в выделенных группах

В послеоперационном периоде пациентки заполняли дневник болевых ощущений, где им предлагалось оценить в динамике наличие и степень выраженности болевого синдрома с использованием ВАШ, которая была представлена в бланке дневника, также как на рисунке 3.



Рисунок 3 – Визуально-аналоговая шкала боли

Боль до 4 баллов расценивалась как умеренная, 4–6 баллов как сильная, более 6 баллов – как очень сильная.

2.7 Лабораторные методы оценки изменений системы гемостаза в периоперационном периоде

Отдельным этапом исследования стала комплексная оценка системы гемостаза, которая произведена у 37 пациенток, отобранных из трёх выше указанных групп, критерием отбора была степень риска ВТЭО не выше 1А по классификации С. Samama и М. Samama (в модификации от 1999 г.)

Анализ изменений в системе гемостаза в постэмболизационном периоде проводили на основе комплексной оценки количества тромбоцитов, определения показателей коагулограммы: протромбинового времени (ПВ), протромбинового индекса (ПТИ), активированного парциального тромбопластинового времени (АПТВ), концентрации фибриногена, уровня D-димера и растворимых фибрин-мономерных комплексов (РФМК). Всем пациенткам в динамике регистрировали тромбоэластограмму (ТЭГ).

Показатели ТЭГ, оцениваемые в ходе исследования, отражены в таблице 6.

Таблица 6 – Оцениваемые параметры ТЭГ и их клиническая значимость

Показатель, референсные значения	Характеристика	Клиническая значимость
Интервал R, 2–8 мин	Время от момента помещения исследуемого образца в анализатор до момента образования первых нитей фибрина.	Отражает образование тромбопластина и тромбина.
Интервал K, 1–3 мин	Время от момента начала образования кровяного сгустка до достижения фиксированного уровня прочности сгустка, при которой величина амплитуды (по характеристике прибора) достигает 20 мм.	Характеризует образование фибрина и отражает кинетику увеличения прочности сгустка.
Угол α , 55–78°	Угол, построенный по касательной к тромбоэластограмме из точки начала образования сгустка.	Отображает скорость роста фибриновой сети и увеличение прочности сгустка.
Максимальная амплитуда (МА), 51–69 мм	Наибольшее расстояние, на которое расходятся ветви тромбоэластограммы.	Отражает максимум динамических свойств соединения фибрина и тромбоцитов посредством GPIIb/IIIa-рецепторов, то есть максимальную прочность сгустка.
Показатель 30-минутного лизиса (LY30), 0–8 %	Процент убывания площади под кривой тромбоэластограммы за 30 мин.	Характеризует активность системы фибринолиза.

Исследование параметров коагулограммы проводилось на автоматическом коагулометре ACL Elit Pro (США). Для определения АПТВ, ПТИ по Квику использовали клотинговые методы. Фибриноген определяли турбодиметрическим методом. D-димер определяли иммунологическим методом. Панель данных

тестов выполнялась с реактивами фирмы HemosIL (Instrumentation Laboratory, США). Качественное и количественное определение РФМК проводили с помощью орто-фенантролинового теста с использованием реактивов фирмы «Технология-стандарт», Россия.

Регистрацию ТЭГ проводили с помощью тромбоэластографа TEG 5000 с пробами венозной крови, стабилизированной цитратом натрия, с использованием каолиновых кювет. При проведении тестов пользовались реагентами фирмы «HAEMONETICS», США.

Контроль вышеуказанных параметров производился на следующих этапах:

- 1 – при поступлении пациентки в операционную (исходный уровень);
- 2 – через 24 часа после операции;
- 3 – через 48 часов после операции.

2.8 Статистические методы исследования

Статистическая обработка результатов производилась на персональном компьютере 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). Данные в этом случае представлены в виде среднего значения и стандартной ошибки средней ($M \pm m$). Для выборок, распределение которых отличалось от нормального, рассчитаны медиана (Me), первый ($Q1$) и третий ($Q3$) квартили, данные в этом случае представлены в виде медианы и межквартильного размаха ($Me (Q1; Q3)$). Для качественных признаков были рассчитаны абсолютная (количество) и относительная частота проявления признака (в %). Для определения статистической значимости различий в показателях, полученных в разные моменты времени, использовался критерий Фридмана. 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 $p < 0,05$. Оценка взаимосвязи показателей проводилась посредством рангового коэффициента корреляции (r) по Спирмену. Корреляционная связь оценивалась как сильная ($r > 0,75$), умеренная ($0,25 < r < 0,75$) и слабая ($r < 0,25$). Корреляционную связь считали статистически значимой при $p < 0,05$.

ГЛАВА 3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ РЕАКЦИЙ, ИММУНО-БИОХИМИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СТРЕСС-ОТВЕТА И ВЫРАЖЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДИКИ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ У ПАЦИЕНТОК ПОСЛЕ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ

3.1 Результаты исследования показателей системной гемодинамики у пациенток после эмболизации маточных артерий

Динамический контроль показателей гемодинамики проводился с использованием монитора Nihon Kohden (Япония). Учитывались следующие показатели: неинвазивное артериальное давление: систолическое (САД), диастолическое (ДАД), среднее (АД_{ср.}), частота сердечных сокращений (ЧСС), сатурация (SaO₂). Данные показатели фиксировались в следующих контрольных точках: 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.

Таблица 7 – Динамика показателей гемодинамики после ЭМА, М ± m

Показатель	Время после ЭМА	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3
АД ср. (мм рт. ст.)	исходно	80,03 ± 2,49	81,01 ± 1,36	77,9 ± 4,49
	через 2 ч	77,7 ± 1,29	78,15 ± 1,23	75,32 ± 3,92
	через 24 ч	82,8 ± 2,19	81,17 ± 2,57	83,75 ± 3,61
	через 48 ч	81,2 ± 1,79	82,78 ± 3,60	82,39 ± 3,54
ЧСС (уд. в мин)	исходно	68,07 ± 5,19	68,72 ± 4,63	68,7 ± 3,57
	через 2 ч	69,7 ± 4,78	72,53 ± 3,97	72,23 ± 2,98
	через 24 ч	71,89 ± 4,29	70,8 ± 2,79	73,81 ± 3,65
	через 48 ч	68,2 ± 3,78	69,39 ± 3,86	72,54 ± 3,52

Проведённый анализ не выявил значимых изменений гемодинамики. Колебания уровня АД и ЧСС происходили в незначительных пределах и не достигали статистически значимых величин. В течение всего периода наблюдения во всех трёх группах регистрировались стабильные показатели сатурации в пределах 98–100 %.

3.2 Результаты исследований эндокринно-метаболического компонента стресс-ответа на этапах периоперационного периода в выделенных группах

При оценке эндокринно-метаболического компонента стресс-ответа колебания уровня АКТГ и кортизола у пациенток всех групп не выходили за пределы максимальных референсных значений. Однако в динамике отмечался статистически значимый прирост концентраций мониторируемых гормонов стресс-реакции от исходного уровня во всех трёх группах. Максимальные значения определялись в период через 24–48 часов после ЭМА ($p < 0,05$). Так уровень АКТГ в первой группе максимально увеличивался до $(12,78 \pm 0,81)$ пг/мл, во второй группе до $(15,17 \pm 0,53)$ пг/мл ($p < 0,05$), в третьей – до $(15,75 \pm 0,60)$ пг/мл ($p < 0,05$). Большой прирост уровня кортизола также был зарегистрирован в группах № 2 и № 3. Концентрация данного гормона через 24 часа в группе № 1 составила $(11,78 \pm 0,59)$ мкг/дл, в группе № 2 $(13,8 \pm 0,78)$ мкг/дл ($p < 0,05$), в группе № 3 $(13,81 \pm 0,65)$ мкг/дл ($p < 0,05$).

Таблица 8 – Динамика показателей гормонов стресса, $M \pm m$

Показатель	Время после ЭМА	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3
АКТГ (пг/мл)	исходно	$8,12 \pm 0,71$	$7,81 \pm 0,36$	$7,90 \pm 0,49$
	через 2 ч	$12,35 \pm 0,88$	$13,15 \pm 1,03$	$15,32 \pm 0,96$
	через 24 ч	$12,78 \pm 0,81$	$15,17 \pm 0,53^*$	$15,75 \pm 0,60^{**}$
	через 48 ч	$10,68 \pm 0,65$	$12,78 \pm 0,60^*$	$15,39 \pm 0,55^{**}$
Кортизол (мкг/дл)	исходно	$8,70 \pm 0,48$	$8,72 \pm 0,64$	$8,70 \pm 0,56$
	через 2 ч	$11,54 \pm 0,44$	$12,53 \pm 0,98$	$12,23 \pm 0,98$
	через 24 ч	$11,78 \pm 0,59$	$13,80 \pm 0,78^*$	$13,81 \pm 0,65^{**}$
	через 48 ч	$11,75 \pm 0,55$	$14,39 \pm 0,86^*$	$14,54 \pm 0,54^{**}$
Примечания: 1. *РДИ/нефопам – $p < 0,05$; 2. **РДИ/ кетопрофен – $p < 0,05$.				

Как видно из таблицы 8 более быстрая стабилизация гормонального фона в послеоперационном периоде отмечалась у пациенток первой группы.

В ответ на хирургическую агрессию происходит увеличение продукции глюкозы за счет гликогенолиза в печени, индуцируемого симпатической адренергической стимуляцией. Повышение уровня гликемии пропорционально степени выраженности хирургического стресс-ответа. Уже через два часа после ЭМА во всех трех группах уровень гликемии статистически значимо превышал исходные значения.

Динамика уровня гликемии в послеоперационном периоде отличалась в выделенных группах. Первоначально после ЭМА во всех трёх группах наблюдалось увеличение уровня гликемии с максимальными показателями через 6 часов до $(6,78 \pm 0,25)$ мМоль/л в первой группе, $(7,04 \pm 0,29)$ мМоль/л во второй группе ($p < 0,05$) и $(7,14 \pm 0,20)$ мМоль/л в третьей ($p < 0,05$). Аналогично динамике гормонов стресса, в группе № 1 наблюдалась более быстрая стабилизация показателей гликемии через 24–48 часов после ЭМА. Уровень глюкозы в крови у пациенток 2 и 3 групп в те же часы оставался повышенным $(6,46 \pm 0,26)$ мМоль/л и $(6,82 \pm 0,19)$ мМоль/л, соответственно, и статистически

значимо превышал уровень данного показателя у пациенток первой группы, $p < 0,05$.

Показатели концентрации лактата не выходили за пределы референсных значений, в динамике происходило статистически значимое нарастание средних значений данного показателя без достоверных различий между сравниваемыми группами. Подробные данные представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Динамика уровня метаболических показателей после ЭМА, $M \pm m$

Показатель	Время после ЭМА	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3
Уровень гликемии (ммоль/л)	исходно	$5,21 \pm 0,15$	$5,19 \pm 0,20$	$5,16 \pm 0,10$
	через 2 ч	$6,15 \pm 0,18$	$6,08 \pm 0,24$	$6,05 \pm 0,19$
	через 6 ч	$6,78 \pm 0,25$	$7,04 \pm 0,29$	$7,14 \pm 0,20$
	через 24 ч	$5,65 \pm 0,21$	$6,46 \pm 0,26^*$	$6,82 \pm 0,19^{**}$
	через 48 ч	$5,63 \pm 0,17$	$6,33 \pm 0,13^*$	$6,43 \pm 0,14^{**}$
Лактат (ммоль/л)	исходно	$1,23 \pm 0,15$	$1,21 \pm 0,07$	$1,19 \pm 0,11$
	через 2 ч	$1,26 \pm 0,10$	$1,29 \pm 0,13$	$1,32 \pm 0,09$
	через 6 ч	$1,35 \pm 0,18$	$1,31 \pm 0,09$	$1,39 \pm 0,10$
	через 24 ч	$1,42 \pm 0,14$	$1,41 \pm 0,11$	$1,41 \pm 0,13$
	через 48 ч	$1,33 \pm 0,14$	$1,38 \pm 0,13$	$1,39 \pm 0,12$
Примечания: 1. *РДИ/ нефопам – $p < 0,05$; 2. **РДИ/ кетопрофен – $p < 0,05$.				

3.3 Результаты исследований показателей воспалительного компонента стресс-ответа на этапах периоперационного периода в выделенных группах

Продукция цитокинов повышается пропорционально тяжести хирургической агрессии и отражает травматичность хирургического вмешательства. В предэмболизационном периоде показатели уровня цитокинов были сопоставимы во всех трёх группах исследования. После ЭМА наблюдалось увеличение концентрации как противовоспалительных (IL-1, IL-6, TNF- α) так и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10), прирост оцениваемых маркёров

достигал статистически значимых значений ($p < 0,05$). Максимальный уровень концентраций провоспалительных и противовоспалительных цитокинов совпадал по времени и регистрировался на вторые-третьи сутки после ЭМА, в аналогичные часы отмечались максимальные показатели гормонов стресса.

Увеличение уровня концентрации провоспалительных цитокинов при использовании РДИ в группе № 1 через 24–48 часов достигало статистически значимых величин по сравнению с исходным уровнем, но было менее выраженным, чем в группах № 2 и № 3. При этом концентрация IL-1 через 48 часов после операции у пациенток первой группы возросла, по сравнению с исходными данными в 1,4 раза – с 4,21 (3,6; 4,73) до 6,01 (5,58; 6,65) пг/мл, во второй и третьей группах в 1,7 раза с 3,99 (3,56; 4,74) до 6,86 (6,38; 7,31) пг/мл и 4,12 (3,60; 4,45) до 6,93 (6,54; 7,2) пг/мл, соответственно. Уровень концентрации IL-6 после ЭМА в группе № 1 увеличился в два раза – с 4,15 (3,75; 4,53) до 8,5 (7,87; 9,02) пг/мл, в группе № 2 в 2,2 раза – с 4,21 (3,67; 4,85) до 9,41 (8,52; 10,16) пг/мл, в группе № 3 в 2,4 раза – с 3,99 (3,46; 4,78) до 9,66 (6,21; 10,53) пг/мл. Максимальные изменения концентрации TNF- α регистрировались через 24 часа: увеличение данного показателя в первой группе произошло в 1,4 раза с 0,53 (0,4; 0,62) до 0,75 (0,66; 0,85) пг/мл, во второй в 1,6 раза с 0,53 (0,42; 0,62) до 0,85 (0,71; 0,93) пг/мл, в третьей в 1,8 раза с 0,53 (0,42; 0,63) до 0,91 (0,81; 1,03) пг/мл.

Прирост концентрации противовоспалительных цитокинов наоборот статистически значимо был более выраженным у пациенток первой группы. Так, уровень концентрации IL-10 через 48 часов после ЭМА в группе № 1 увеличился в 2,1 раза – с 5,2 (3,5; 6,0) до 10,9 (7,67; 12,32) пг/мл. В группе № 2 данный показатель увеличился в 1,4 раза – с 5,05 (4,13; 5,98) до 7,7 (5,95; 9,72) пг/мл, в группе № 3 – в 1,2 раза – с 5,15 (4,6; 5,72) до 6,4 (5,8; 8,38) пг/мл. Также статистически значимо прирост концентрации IL-4 был более выражен у пациенток группы № 1 – в 2,2 раза – с 2,14 (1,63; 2,54) до 4,52 (4,15; 4,85) пг/мл, в группах № 2 и № 3 в 1,7 раза – с 2,14 (1,86; 2,58) до 3,56 (2,98; 3,95) пг/мл и с 2,16 (1,9; 2,52) до 4,0 (3,58; 4,38) пг/мл, соответственно.

Как известно, CRP является чувствительным индикатором повреждения

тканей при воспалении, некрозе, травме. Уровень данного белка в раннем послеоперационном периоде увеличился во всех трёх группах. Статистически значимо более выраженный прирост регистрировался во второй и третьей группах, в 6 и 7 раз, соответственно. В первой группе максимальные значения превышали исходные в 4,3 раза. Полные данные динамики цитокинов и CRP приведены в таблице 10.

Таблица 10 – 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 (4,8; 5,5)	5,03 (4,6; 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	8,5 (7,87; 9,02)	9,41 (8,52; 10,16)*	9,66 (6,21; 10,53)**
TNF (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; 0,90)*	0,90 (0,86; 0,97)**
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 (2,6; 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)*	4,0 (3,58; 4,38)**
IL-10 (пг/мл)	исходно	5,20 (3,50; 6,0)	5,05 (4,13; 5,98)	5,15 (4,6; 5,72)
	через 2 ч	5,45 (4,25; 7,35)	6,10 (4,8; 7,38)	5,35 (3,0; 6,90)
	через 24 ч	8,50 (5,95; 9,25)	7,30 (5,07; 8,62)*	6,05 (3,55; 7,40)**
	через 48 ч	10,90 (7,67; 12,32)	7,70 (5,95; 9,72)*	6,40 (5,8; 8,38)**

Продолжение таблицы 10

Показатель	Время после ЭМА	Группа 1	Группа 2	Группа 3
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: 1. *РДИ/ нефопам – $p < 0,05$; 2. **РДИ/ кетопрофен – $p < 0,05$.				

В 1–3 сутки у 1/3 пациенток наблюдалась гипертермия до субфебрильных цифр, максимально до 37,7 (двух пациенток 3 группы), при этом разница между группами не достигала статистически значимой. Одновременно отмечалось увеличение лейкоцитоза, достигающее статистически значимых величин во всех трёх группах, однако, максимальные значения до $(12,44 \pm 1,87)$ тыс./мкл регистрировались у пациенток 3 группы, минимально до $10,42 \pm 1,12$ у пациенток 1 группы.

3.4 Результаты исследований выраженности болевого синдрома в выделенных группах после эмболизации маточных артерий

Сенсорным и эмоциональным отражением альтерации является развитие боли. Болевой синдром разной степени интенсивности отмечался у 100 % пациенток. При анализе динамики болевых ощущений выявлено нарастание болевого синдрома через 4–8 часов после ЭМА, с сохранением максимальных показателей в первые – вторые сутки послеоперационного периода. Болевые ощущения сопровождались психологическим дискомфортом и нарушениями сна. Степень выраженности болевого синдрома статистически значимо отличалась в выделенных группах, данные представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Динамика оценки болевых ощущений в баллах по ВАШ, Me (Q1; Q3)

ВАШ	Группа № 1	Группа № 2	Группа № 3
Исходно	0	0	0
Через 2 ч	2 (1,5; 5)	3 (2; 4,75)	3,5 (2; 7)
Через 6ч	3 (1; 5,25)	3 (2; 6)	4 (2; 7)
Через 24 ч	1,5 (0; 3,25)	4 (2; 5)	4 (2; 8)
Через 48 ч	1 (0; 2)	3 (1; 5)	3,5 (1; 7,5)
Примечания: 1. *РДИ/ нефопам – $p < 0,05$; 2. **РДИ/ кетопрофен – $p < 0,05$.			

Графически выраженность болевого синдрома представлена на рисунке 3.

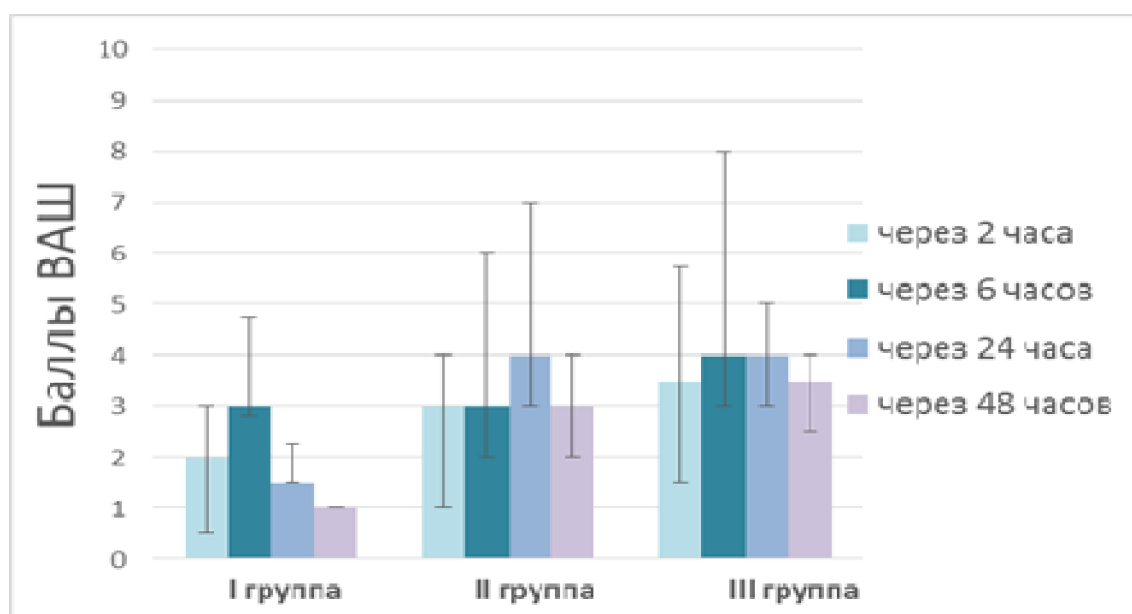


Рисунок 4 – Динамика выраженности болевого синдрома

В группе № 1, в основном, боли имели небольшую интенсивность, легко купировались введением ненаркотических анальгетиков. Так, средние показатели оценки по ВАШ через 6 часов после ЭМА составили 3 (1; 5,25) б. Лишь две пациентки первой группы (6 % из 32) отмечали наличие выраженного болевого синдрома (ВАШ 7–10 б), что потребовало однократного назначения

наркотических анальгетиков. У пациенток группы № 1 отмечалась меньшая длительность болевых ощущений. Так, на вторые-третьи сутки, болевые ощущения по ВАШ не превышали 5 б, а средние показатели составили через 24 ч 1,5 (0; 3,25) б, через 48 ч 1 (0; 2) б, демонстрируя статистически значимые отличия с соответствующими показателями во второй и третьей группе.

Средние показатели оценки по ВАШ в группе № 2 превышают таковые в аналогичные часы послеоперационного периода в группе № 1. Введение наркотических анальгетиков для послеоперационного обезболивания потребовалось девяти пациенткам данной группы (28 % из 32).

В группе № 3 показатели субъективной оценки болевых ощущений в первые часы после ЭМА достоверно не отличались от соответствующих показателей в группах № 1 и № 2, но 14 (44 % из 32) пациенток данной группы отмечали выраженный болевой синдром через 24–48 часов после ЭМА, с максимальной оценкой по ВАШ до 8–10 баллов. Введение наркотических анальгетиков для послеоперационного обезболивания потребовалось 16 пациенткам (50 % из 32) группы № 3, в том числе 10 пациенткам 2-3 раза за сутки, в то время как в группе № 1 промедол вводился 7 пациенткам (22 % из 32), в группе № 2 – 9 пациенткам (28 % из 32). Согласно полученным данным РДИ у пациенток группы № 1 и включение внутривенного введения нефопама в схему периоперационного обезболивания у пациенток группы № 2 обеспечивают опиоидсберегающий эффект, РДИ, кроме того, обеспечивает предупреждение и быстрое купирование болевого синдрома.

Согласно полученным данным РДИ у пациенток первой группы и включение внутривенного введения нефопама в схему периоперационного обезболивания у пациенток второй группы обеспечивают опиоидсберегающий эффект, РДИ, кроме того, обеспечивает предупреждение и быстрое купирование болевого синдрома.

3.5 Результаты исследований выраженности редукции маточного кровотока по данным УЗИ и доплерометрии после эмболизации маточных артерий

Критериями эффективности эмболизации маточных артерий по данным

УЗИ считали полную редукцию артериального кровотока в миоматозных узлах. На 3 сутки после ЭМА у 92 пациенток (95,8 % из 96) внутриузловой кровоток не определялся, у 3 пациенток (3,15 % из 96) сохранялся периферический кровоток по капсуле одного из миоматозных узлов, остальные узлы были аваскулярны. Таким образом, в 98,3 % ЭМА оказалась эффективной; лишь у одной пациентки (1,05 % из 96) при проведении ЦДГ выявлены локусы внутриузловых кровотоков, что было связано с анатомическими особенностями кровоснабжения матки у данной больной, а именно, с сохранением активного кровоснабжения миомы из яичниковой артерии в условиях полной закупорки маточных артерий.

Кроме того, по данным ЦДК, на 3 сутки после ЭМА зафиксировано резкое угнетение кровотока по маточным артериям с уменьшением максимальной систолической скорости кровотока с $(51,9 \pm 5,6)$ см/сек до $(15,1 \pm 5,1)$ см/сек ($p < 0,05$) и увеличением ИР с $0,69 \pm 0,09$ до $0,78 \pm 0,04$ ($p < 0,05$). В аркуатных артериях вне зон узловой деформации максимальная скорость систолического кровотока уменьшилась с $(30,2 \pm 0,5)$ см/сек до $(12,7 \pm 2,4)$ см/с ($p < 0,05$), ИР увеличился с $0,64 \pm 0,11$ до $0,74 \pm 0,09$ ($p < 0,05$). Полученные данные согласуются с данными литературы [6; 14].

По данным УЗИ контроля размер матки и миоматозных узлов на третьи сутки после ЭМА не только не уменьшался, а наоборот увеличивался. Объем матки составил $(207,05 \pm 11,8)$ см³ ($p < 0,05$), при исходных средних показателях $(186,66 \pm 7,4)$ см³, средний диаметр миоматозных узлов $(43,42 \pm 2,16)$ мм при исходных $(39,5 \pm 1,68)$ мм, что, по всей видимости, связано с развитием асептического некроза в узлах, перифокального отёка и воспаления стенки матки в постэмболизационном периоде. При анализе данных УЗИ контроля и ЦДГ статистически значимых различий между группами не обнаружено.

3.6 Исследование корреляционных связей между редукцией кровотока в маточных артериях, иммуно-биохимическими проявлениями стресс-ответа и выраженностью болевого синдрома после эмболизации маточных артерий

Оценка взаимосвязи показателей проводилась посредством рангового коэффициента корреляции (r) по Спирмену. Корреляционная связь оценивалась как сильная ($r > 0,75$), умеренная ($0,25 < r < 0,75$) и слабая ($r < 0,25$). Корреляционную связь считали статистически значимой при $p < 0,05$. Снижение кровотока по маточным артериям в целом и редукция кровотока в узлах являются патофизиологической основой развития постэмболизационного синдрома, что подтверждается выявленной высокой степенью корреляции этих параметров с уровнем прироста стресс-маркёров (IL-1, IL-6, TNF- α , IL-4, IL-10, CRP, АКТГ, кортизола, уровня гликемии). Для всех мониторируемых показателей коэффициент корреляции превысил 0,75 ($p < 0,05$).

При оценке взаимосвязи уровня болевых ощущений и степени редукции маточного кровотока степень корреляционной связи не превышала умеренной, $r = 0,68$ ($p < 0,05$). При исследовании корреляционных связей между уровнем прироста иммуно-биохимических показателей и субъективным восприятием пациентками болевых ощущений выявлена корреляционная зависимость средней степени выраженности между приростом IL-1, IL-6, $r = 0,48$ ($p < 0,05$) и $r = 0,56$ ($p < 0,05$), соответственно, в остальных случаях коэффициент корреляции на всех этапах исследования не превышал 0,18–0,25 ($p < 0,05$), что соответствует слабой степени корреляции.

Таким образом, в постэмболизационном периоде происходит статистически значимое увеличение концентрации в сыворотке крови провоспалительных (IL-1, IL-6, TNF- α) и противовоспалительных (IL-4, IL-10) цитокинов, CRP; гормонов стресса – АКТГ, кортизола, уровня гликемии. Степень выраженности стресс-ответа зависит от редукции кровотока в узлах и снижения перфузии по маточным артериям после ЭМА, корреляционная зависимость между данными показателями сильной степени.

Изменения иммуно-биохимического профиля в целом совпадают по направленности и достижению максимальных значений с динамикой выраженности болевого синдрома и косвенными признаками развития асептического некроза узлов и перифокального воспаления стенки матки по данным УЗИ. Корреляционная зависимость между субъективным восприятием болевых ощущений и выраженностью иммуно-биохимических сдвигов не превышает среднюю степень. Также корреляционная зависимость, не превышающая среднюю степень, выявлена между оценкой по ВАШ и снижением перфузии по маточным артериям, что ещё раз свидетельствует о многогранности нейрофизиологических процессов формирования болевых ощущений и психоэмоциональных факторов восприятия боли.

ГЛАВА 4 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ ИЗМЕНЕНИЙ В СИСТЕМЕ ГЕМОСТАЗА В ПЕРИОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ ПРИ ЭМБОЛИЗАЦИИ МАТОЧНЫХ АРТЕРИЙ

4.1 Результаты исследований динамики показателей коагулограммы после эмболизации маточных артерий

Отдельным этапом исследования стала комплексная оценка системы гемостаза, которая 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, оцениваемая по классификации С. Samama и М. Samama (в модификации от 1999 г.)

При контроле исходных показателей коагуляционного гемостаза и ТЭГ у пациенток перед ЭМА отклонений от нормативных значений выявлено не было. Так, показатели АПТВ составили 26,44 (24,05; 27,52) с, ПТИ 102,3 (95,5; 106,0) %. Маркёры тромбинемии и фибринолиза, РФМК и D-димера, не превышали нормативных значений и составляли 2,93 (2,81; 3,5) мг/100 мл и 215,0 (198,5; 234,2) нг/мл, соответственно. Показатели ТЭГ свидетельствовали об исходной нормокоагуляции.

Таблица 12 – Динамика показателей коагулограммы, (Me (Q1; Q3))

Показатель	Исходно	Через 24 ч после ЭМА	Через 48 ч после ЭМА
ПТИ (N 78–142 %)	102,3 (95,5; 106)	111,3 (103,4; 118,8)*	118,3 (103,7; 124,3)*
Фибриноген (N 2,0–4,0 г/л)	3,0 (2,7; 3,4)	4,81(4,02; 5,58)*	6,02(5,65; 6,31)*
АПТВ (N 24,5–36,9 с)	26,44 (24,05; 27,52)	24,0 (22,8; 25,67)*	23,8 (22,55; 24,87)*
РФМК (N 0–3,5 мг/100 мл)	2,93(2,81; 3,5)	9,15 (6,95; 15,73)*	9,83 (7,53; 16,4)*
D-димер (N 200–443 нг/мл)	215,0 (198,5; 234,2)	255,0 (238,5; 283,4)*	340,2 (304,1; 356,5)*
Примечание: * $p < 0,05$ по сравнению с исходными уровнями.			

В послеоперационном периоде отмечалось статистически значимое укорочение АПТВ на 9 % от исходных значений. Минимальные значения данного показателя регистрировались через 48 часов после операции и составили 23,8 (22,55; 24,87) с. В то же время отмечалось статистически значимое увеличение ПТИ на 11 % от исходных значений, до 118,3 (103,7; 124,3) %. Однако, следует подчеркнуть, что значения данных показателей не выходили за пределы референсных значений в течение всего периода исследования.

В послеоперационном периоде наблюдались более выраженные и значимые изменения уровня фибриногена в динамике. Максимальных значений концентрация данного показателя достигала через 24 часа после ЭМА, превышая исходные показатели почти в 2 раза, и составила 6,02 (5,65; 6,31) г/л.

В ходе исследования нами зарегистрировано существенное увеличение концентрации РФМК и D-димера. Изменения указанных показателей были наиболее выражены через 48 часов после ЭМА, так концентрация D-димера составила 340,2 (304,1; 356,5) нг/мл, РФМК 9,83 (7,53; 16,4) мг/100 мл, статистически значимо превышая исходные показатели, при этом показатель РФМК превышал верхнюю границу референсных значений.

4.2 Результаты исследования динамики показателей тромбоэластографии после эмболизации маточных артерий

При динамической оценке показателей ТЭГ оцениваемые показатели не выходили за пределы референсных значений, тем не менее, прослеживалась чёткая тенденция, указывающая на повышение вязкости крови в динамике и высокую функциональную активность тромбоцитов: так через 24 ч после ЭМА выявлено статистически значимое ($p < 0,05$) укорочение времени R до 5,8 (5; 7,1) мин, K до 1,1 (1,08; 1,23) мин, увеличение угла α до 71 (69,1; 73,0)⁰, повышение величины МА до 70,2 (66,1; 70,85) мм, что свидетельствует об активации энзиматической части коагуляционного каскада, ускорении формирования

сгустка и его прочности. Показатели лизиса сгустка на 30 минуте через 24 ч и 48 ч после ЭМА составил 6,03 (4,49; 6,84) % и 5,5 (2,47; 6,28) % соответственно, при исходных значениях 2,05 % ($p < 0,05$), что говорит об увеличении фибринолитической активности и развитии компенсаторного вторичного фибринолиза. Данные динамики показателей ТЭГ представлены в таблице 13.

Таблица 13 – Динамика показателей ТЭГ (Me (Q1; Q3))

Показатель	Исходно	Через 24 ч после ЭМА	Через 48 ч после ЭМА
R мин (N 2–8 мин)	7,2 (6,8; 7,8)	5,8 (5,0; 7,1)*	6,1 (5,2; 7,1)*
K мин (N 1–3 мин)	2,2 (1,8; 2,5)	1,1 (1,08; 1,23)*	1,3 (1,1; 1,73)*
Angel α (N 55–78)	62,9 (58,4; 70,2)	71,0 (69,1 1;73)*	69,4 (68,15; 71,8)
МА мм (N 51–69 мм)	63,1 (58,0; 68,4)	70,2 (66,1; 70,85)*	66,9 (66,45; 70,2)*
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 том, что в послеоперационном периоде при ЭМА происходят гиперкоагуляционные сдвиги в системе гемостаза и увеличивается риск тромбообразования. У пациенток после ЭМА зафиксировано повышение уровня маркёров гиперкоагуляции (фибриногена, D-димера, РФМК), увеличение ПТИ и уменьшение АПТВ, на 11 % ($p < 0,05$) и 9 % ($p < 0,05$) соответственно. По результатам ТЭГ у всех пациенток через 1 сутки после ЭМА наблюдалась тенденция к гиперкоагуляции (ускорение формирования сгустка и увеличение его прочности) с одновременной активацией фибринолиза (увеличение показателя LY 30). Данные изменения в целом свидетельствуют об увеличении риска ВТЭО в послеоперационном периоде при ЭМА.

ГЛАВА 5 ЗАКЛЮЧЕНИЕ И ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведенный обзор литературы как отечественных, так и зарубежных источников последних лет показал, что, несмотря на то, что ЭМА используется более двух десятков лет, на сегодняшний день не существует единой методики и тактики обезболивания при данном вмешательстве. При этом болевой синдром после ЭМА регистрируется практически в 100 % случаев и достигает максимальных баллов оценки ВАШ. Особенностью является практически полное отсутствие зоны соматосенсорной ноцицептивной импульсации. На первый план выходит висцеральная боль, обусловленная ишемией и воспалением, при которой традиционные схемы обезболивания, основанные на использовании опиоидов, не достаточно эффективны.

Общепризнанным является тот факт, что адекватное обезболивание должно основываться на принципах мультимодальной анестезии. Согласно данной концепции периоперационная профилактика и купирование болевого синдрома должны быть превентивными, комплексными – с одновременным использованием нескольких анальгетических препаратов, воздействующих на различные механизмы формирования болевого синдрома при ограничении использования опиоидов, и с широким включением в общую схему обезболивания регионарных методик.

С целью оптимизации купирования болевого синдрома нами была разработана и применена у пациенток группы № 1 методика периоперационного обезболивания при ЭМА с использованием РДИ, заключающаяся во введении комплекса препаратов (ропивакаин, нефопам, дексаметазон) билатерально в толщу остистой мышцы в сочетании со стандартной премедикацией с использованием промедола и послеоперационным обезболиванием комбинированным назначением нефопама и кетопрофена.

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 описанному в литературе Pfeiffer G. et al. в 2006 г. RLB [48] и Forero M. et al. в 2016 г. ESP-блоку [108], при которых указанные пути распространения местного анестетика подтверждены при исследованиях на трупах [85]. 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.

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. Схема с включением РДИ сравнивалась с обезболиванием с превентивным использованием комбинации нефопама и кетопрофена (группа № 2) и изолированным превентивным применением кетопрофена (группа № 3). Пациентки всех сравниваемых групп получали одинаковую премедикацию, включающую промедол, и одинаковое послеоперационное обезбоживание с использованием нефопама и кетопрофена.

Исследование выраженности хирургического стресс-ответа производилось на основе комплексной оценки динамики изменений маркёров нейроэндокринных, метаболических и иммунных реакций с количественным определением концентраций АКТГ, кортизола, уровня гликемии и лактата, CRP, про- и противовоспалительных цитокинов.

В ходе исследования установлено, что окклюзия маточных сосудов и снижение кровоснабжения миоматозных узлов приводят к запуску хирургического стресса-ответа, проявляющегося как клинической симптоматикой – развитием постэмболизационного синдрома, так и метаболическими,

эндокринными и иммунными сдвигами.

Клинически в ближайшем послеоперационном периоде значимых изменений гемодинамики не зарегистрировано. При оценке гемодинамического профиля изменения оцениваемых показателей не достигали статистически значимых величин, во всех трёх группах наблюдались стабильные показатели гемодинамики. Уровень АД ср. не превышал $(81,01 \pm 1,36)$ мм рт. ст., без значимого прироста от исходных величин на всех этапах наблюдения.

В динамике отмечался статистически значимый прирост концентраций мониторируемых маркёров от исходного уровня во всех трёх группах. Безусловно, прирост исследуемых иммуно-биохимических показателей был не так выражен, как при обширных оперативных вмешательствах. Тем не менее, увеличение концентраций АКТГ, кортизола, уровня гликемии достигало статистически значимых величин от исходного уровня, также как и прирост сывороточных концентраций маркёров воспалительной реакции. Зарегистрированные изменения гуморального и иммунного статуса носят однонаправленный характер. Через 2 часа с момента оперативного вмешательства уровень и цитокинов, и стресс-гормонов начинает увеличиваться, достигая максимума через 24–48 часов. 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 статистически значимым, однако в течение 24–48 часов он возвращался к норме. В динамике происходило статистически значимое нарастание средних значений уровня лактата без статистически значимых различий между сравниваемыми группами.

Продукция цитокинов повышается пропорционально тяжести хирургической агрессии и отражает травматичность хирургического вмешательства. После ЭМА прирост концентрации как провоспалительных (IL-1, IL-6, TNF- α), так и противовоспалительных цитокинов (IL-4, IL-10) от исходного уровня во всех трёх группах достигал статистически значимых значений.

Максимальные показатели концентрации цитокинов регистрировались на вторые – третьи сутки после ЭМА.

Аналогично с динамикой концентрации гормонов стресса на фоне РДИ отмечается менее выраженный прирост концентрации провоспалительных цитокинов, чем у пациенток во второй и третьей групп. Так, концентрация IL-1 через 48 часов после операции у пациенток первой группы возросла в 1,4 раза, во второй и третьей группах 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. При анализе динамики уровня TNF- α так же более выраженный прирост зафиксирован во второй и третьей группах. Так, отмечено увеличение данного показателя в первой группе в 1,4 раза, во второй – в 1,6, в третьей – в 1,8 раза.

Противоположная ситуация имела место при оценке динамики противовоспалительных цитокинов, прирост концентрации которых статистически значимо был более выраженным у пациенток первой группы. При оценке уровня концентрации IL-4 у пациенток 1 группы отмечалось увеличение в 2,2 раза, у пациенток второй и третьей групп – в 1,7 раза. Концентрация IL-10 в 1 группе увеличилась в 2,1 раза, во 2 группе – в 1,4 раза, в 3 группе – в 1,2 раза.

Уровни CRP, чувствительного индикатора повреждения тканей, в раннем послеоперационном периоде увеличились во всех трёх группах. Статистически значимо более выраженный прирост регистрировался во второй и третьей группах, в 6 и 7 раз, соответственно. В первой группе максимальные значения данного показателя не превышали исходные в 4,3 раза.

Таким образом, на фоне применения РДИ изменения уровня иммуно-биохимических показателей выраженности стресс-реакции были статистически значимо менее выражены. Статистически значимых различий при оценке данных показателей во второй и третьей группах выявлено не было.

Сенсорным и эмоциональным отражением альтерации является развитие боли. Болевой синдром разной степени интенсивности отмечался у 100 % пациенток. При анализе динамики болевых ощущений выявлено нарастание болевого синдрома через 4–8 часов после ЭМА, с сохранением максимальных

показателей в первые – вторые сутки послеоперационного периода. По данным субъективной оценки болевых ощущений по ВАШ 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, зафиксированная межгрупповая разница достигала статистически значимых величин. Введение наркотических анальгетиков для послеоперационного обезболивания потребовалось 50 % пациенток группы № 3, 28 % пациенток 2 группы и 22 % пациенток 1 группы. Согласно полученным данным, РДИ у пациенток первой группы и включение внутривенного введения нефопама в схему периоперационного обезболивания у пациенток второй группы обеспечивают опиоидсберегающий эффект, РДИ кроме того обеспечивает предупреждение, быстрое купирование болевого синдрома.

Выявленный максимальный прирост оцениваемых иммуно-биохимических маркёров стресса совпадает по времени с максимальными проявлениями болевого синдрома.

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.

При оценке антиноцицептивного эффекта РДИ в послеоперационном периоде при ЭМА установлена высокая эффективность данной методики. Превентивное сочетанное использование ропивакаина, нефопама и дексаметазона с созданием депо препаратов обеспечивает блокирование болевой импульсации на уровне трансмиссии, трансдукции и модуляции, подавление механизмов как первичной, так и вторичной гиперальгезии. Применение РДИ обеспечивает высокий антиноцицептивный эффект при ЭМА, достигается более эффективное

и достоверно более быстрое и стабильное купирование болевого синдрома по сравнению со стандартными схемами обезболивания.

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-е 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). Несмотря на то, что ЭМА является малоинвазивным хирургическим вмешательством, полученные результаты свидетельствуют о развитии гиперкоагуляционных сдвигов в системе гемостаза, а, следовательно, и увеличении риска ВТЭО, в постэмболизационном периоде. Исходя из вышесказанного, 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.

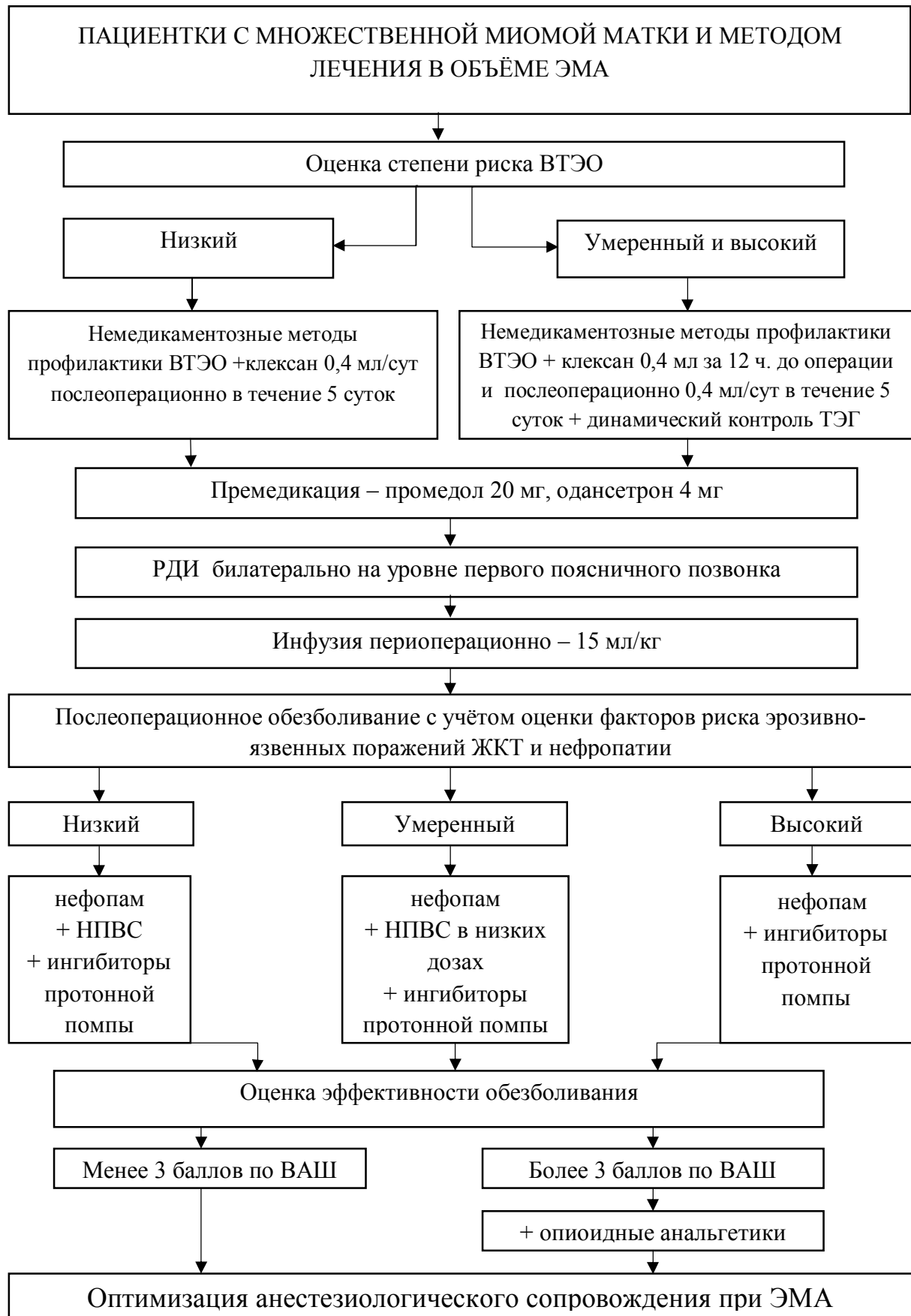


Рисунок 5 – Алгоритм анестезиологического сопровождения при ЭМА

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 LI, 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 СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД ср	среднее артериальное давление
АКТГ	адренокортикотропный гормон
АПТВ	активированное парциальное тромбопластиновое время
ВАШ	визуальная аналоговая шкала
ВОЗ	всемирная организация здравоохранения
ВТЭО	венозно-тромбоэмболические осложнения
ДАД	диастолическое артериальное давление
ЖКТ	желудочно-кишечный тракт
ИР	индекс резистентности
НМГ	низкомолекулярные гепарины
НПВС	нестероидные противовоспалительные препараты
ПГ	простагландины
ПТИ	протромбиновый индекс
ПЭС	постэмболизационный синдром
РДИ	регионарная депо инъекция
РФМК	растворимые фибрин-мономерные комплексы
САД	систолическое артериальное давление
ТЭГ	тромбоэластография
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
УЗИ	ультразвуковое исследование
ЦДГ	цветная доплерография
ЦДК	цветное доплеровское картирование
ЦНС	центральная нервная система
ЦОГ	циклооксигеназа
ЧСС	частота сердечных сокращений
ЭМА	эмболизация маточных артерий
ASA	American Society of Anesthesiologists
CRP	C-реактивный белок

ESP-блок	блок фасциального пространства m. Erector spinae (Erector Spinae Plane Block)
IASP	International Association for the Study of Pain, международной ассоциации по изучению боли
IL	интерлейкины
NMDA-R	N-метил-D-аспартат рецептор
PVB	паравертебральная блокада
QLB	блок квадратной поясничной мышцы (Quadratus Lumborum Block)
RLB	ретроламинарный блок (Retrolaminar Block)
SHNB	верхний гипогастральный блок (Superior Hypogastric Nerve Block (SHNB))
TAP-блок	блок поперечного пространства живота (Transversus abdominis plane (TAP) block)
TNF- α	фактор некроза опухоли α

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Антропова, Е. Ю. Усовершенствование лечебно-профилактических мероприятий с целью предупреждения развития тромботических осложнений у больных миомой матки после эмболизации маточных артерий / Е. Ю. Антропова, В. В. Коробов, Е. С. Куртасанова // Медицинский альманах. – 2010. – № 3. – С. 86–89.
2. Винник, Ю. С. Выбор информативных маркеров травматичности хирургического вмешательства / Ю. С. Винник, А. М. Плахотникова, О. В. Теплякова // Врач. – 2016. – № 11. – С. 36–39.
3. Волчков, В. А. Современные аспекты послеоперационного обезболивания (обзор литературы) / В. А. Волчков, С. В. Ковалев, А. Н. Кубынин // Вестник Санкт-Петербургского Университета. – 2018. – Т. 13, Вып. 3. – Медицина – С. 246–270
4. Гусев, Е. Ю. Системное воспаление: теоретические и методологические подходы к описанию модели общепатологического процесса. Часть 4. Динамика процесса / Е. Ю. Гусев, В. А. Черешнев // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – Т. 58. – № 4. – С. 4–16.
5. Дамиров, М. М. Современные подходы к эмболизации маточных артерий в лечении лейомиомы матки (обзор литературы) / М. М. Дамиров, Г. Е. Белозеров, О. Н. Олейникова // Гинекология. – 2015. – № 2. – С. 65–69.
6. Деды, Т. В. Ультразвуковые возможности оценки состояния миомы матки на 1-3 сутки после ЭМА / Т. В. Деды // Медицинский вестник МВД. – 2014. – № 5. – С. 62–64.
7. Еременко, А. А. Комбинация кетопрофена и нефопам для обеспечения послеоперационного обезболивания с минимальным потреблением наркотических анальгетиков у кардиохирургических больных / А. А. Еременко, Л. С. Сорокина, М. В. Павлов // Анестезиология и реаниматология. – 2013. – № 5. – С. 11–15.

8. Инициальные механизмы формирования боли / В. Г. Овсянников, А. Е. Бойченко, В. В. Алексеев, Н. С. Алексеева // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2015. – № 3. – С. 4–12.
9. Коган, О. М. Об опыте комбинированного лечения шеечной миомы больших размеров с последующим наступлением физиологической беременности / О. М. Коган, Н. Б. Войтенко, Е. П. Лебедеко // Журнал фундаментальной медицины и биологии. – 2014. – № 1. – С. 72–74.
10. Козлов, А. И. Кортизол как маркер стресса / А. И. Козлов, М. А. Козлова // Физиология человека. – 2014. – Т. 40, № 2. – С. 123–136.
11. Любошевский, П. А. Возможности оценки и коррекции хирургического стресс-ответа при операциях высокой травматичности / П. А. Любошевский, А. М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – № 4. – С. 5–21.
12. Махарин, О. А. Варианты поперечно-плоскостной блокады блокады квадратной мышцы (обзор) / О. А. Махарин, В. М. Женило, М. Л. Скобло // Общая реаниматология. – 2019. – № 15 (3). – С. 102–113.
13. Миома матки: диагностика, лечение и реабилитация. Клинические рекомендации по ведению больных / под ред. Л. В. Адамян. – М., 2015. – 100 с.
14. Неинвазивные методы оценки состояния мио- и эндометрия пациенток с миомой матки до и после эмболизации маточных артерий в репродуктивном периоде / Ю. Э. Доброхотова, И. И. Гришин, Н. А. Литвинова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2009. – Т. LVIII, выпуск 5. – С. 113–114.
15. Овечкин, А. М. Послеоперационная боль: состояние проблемы и современные тенденции послеоперационного обезболивания / А. М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2015. – Т. IX, № 2. – С. 29–39.
16. Овечкин, А. М. Послеоперационное обезболивание в акушерстве и гинекологии (аналитический обзор) / А. М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2014. – № 2. – С. 5–16.

17. Озерская, Н. А. Эхография в гинекологии / Н. А. Озерская. – М. : Видар, 2013. – 564 с.
18. Осипова, Н. А. Боль в хирургии. Средства и способы защиты / Н. А. Осипова, В. В. Петрова. – М., МИА, 2013. – 446 с.
19. Пасечник, И. Н. Послеоперационное обезболивание: реалии и перспективы / И. Н. Пасечник, Д. А. Тимашков, Е. И. Скобелев // Хирургия. – 2016. – № 7. – С. 62–66.
20. Патофизиология в 2 т. / под ред. В. В. Новицкого, Е. Д. Гольдберга, О. И. Уразовой. – ГЭОТАР-Медиа, 2018. – 896 с.
21. Послеоперационная боль: предотвращение или лечение последствий? / М. А. Страхов, Н. В. Загородний, К. А. Егиазарян [и др.] // Русский медицинский журнал. – 2019. – № 2. – С. 3–7.
22. Прогнозирование и профилактика тромботических осложнений у больных с миомой матки после эмболизации маточных артерий и гистерэктомии / Ю. Э. Доброхотова, М. Г. Бенедиктова, С. Г. Леонтьев, С. А. Аллахвердиев. – Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2009. – № 1. – С. 35–39.
23. Прогностические признаки выраженности болевого синдрома после эмболизации маточных артерий у женщин с лейомиомой матки / С. А. Сосин, В. В. Приворотский, И. Е. Зазерская, В. Н. Кустаров // Гинекология. – 2017. – № 19 (5). – С. 30–33.
24. Рациональное применение НПВП – баланс эффективности и безопасности (Обзор литературы) / М. В. Журавлева, В. Г. Кукес, А. Б. Прокофьев [и др.] // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2016. – № 6-4. – С. 687–696.
25. Рогожина, И. Е. Влияние эмболизации маточных артерий на систему гемостаза у больных миомой матки / И. Е. Рогожина, Н. Ф. Хворостухина // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. – 2011. – № 3 (19). – С. 96–99.

26. Савельева, Г. М. Гинекология / Г. М. Савельева, Г. Т. Сухих, В. Н. Серов // Национальное руководство – ГЭОТАР-Медиа, 2019. – С. 1008.
27. Сравнение эффективности подвздошно-паховой/подвздошно-подчревной блокады и блокады поперечного пространства живота для обезболивания после кесарева сечения / А. Е. Бессмертный, Э. Э. Антипин, Д. Н. Уваров [и др.] // Анестезиологи и реаниматология. – 2015 – № 2. – С. 51–54.
28. Структурные изменения в тканях матки после эмболизации маточных артерий у больных лейомиомой, осложненной маточным кровотечением / Г. П. Титова, М. М. Дамиров, Л. С. Коков [и др.] // Гинекология. – 2018. – № 20 (1). – С. 78–82.
29. Успешное лечение тромбоза легочной артерии, возникшей после эмболизации маточной артерии, у пациентки с фибромой матки / Н. Т. Ватутин, Г. Г. Тарадин, В. Б. Костогрыз [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2017. – №1. – С. 103–107.
30. Хороненко, В. Э. Неопиоидный анальгетик центрального действия нефопам в комплексном послеоперационном обезболивании онкохирургических вмешательств / В. Э. Хороненко, В. В. Петрова, И. И. Стеннина // Онкология. Журнал им. П. А. Герцена. – 2014. – № 3 (3). – С. 18–21.
31. Цитокиновый профиль больных с тяжелой хирургической патологией / А. П. Власов, О. Г. Радайкина, П. А. Власов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2-3. – С. 212.
32. Цитокиновый профиль у больных с миомой матки, перенесших эмболизацию маточных артерий / И. Е. Рогожина, Н. В. Хворостухина, У. В. Столярова, И. В. Нейфельд // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 4. – С. 17–20.
33. Эмболизация маточных артерий в лечении миомы матки: актуальный подход в современных реалиях / И. И. Гришин, В. А. Рощина, О. И. Каусева, Ю. Э. Доброхотова // РМЖ. Мать и дитя. – 2018 – Т. 1, № 2. – С. 169–172.

34. Эмболизация маточных артерий как метод лечения миомы матки (Обзор литературы) / Ф. Д. Касымбекова, Р. Н. Еспаева, М. И. Нугманова, В. В. Медет // Вестник КазНМУ. – 2015. – № 1. – С. 22–25.
35. Эмболизация маточных артерий: целесообразность применения у женщин с нереализованной репродуктивной функцией / А. И. Ищенко, С. А. Мышенкова, Е. Н. Жуманова [и др.] // Архив акушерства и гинекологии им. В. Ф. Снегирева. – 2015. – Т. 2, №1. – С. 26–30.
36. A Cadaveric Study Investigating the Mechanism of Action of Erector Spinae Blockade / J. Ivanusic, Y. Konishi, M. J. Barrington // Reg Anesth Pain Med. – 2018. – № 43 (6). – P. 567–571.
37. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of preemptive oral oxycodone with morphine patient-controlled anesthesia for postoperative pain management in patients undergoing uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids / A. H. Konstantatos, H. Kavnoudias, J. R. Stegeman [et al.] // Cardiovasc Intervent Radiol. – 2014. – № 37. – P. 1191–1197.
38. A review of opioid-sparing modalities in perioperative pain management: methods to decrease opioid use postoperatively / K. Kumar, M. A. Kirksey, S. Duong, C. L. Wu // Anesth Analg. – 2017. – Vol. 125. – P. 1749–1760.
39. A systematic review and meta-regression analysis of prophylactic gabapentin for postoperative pain / B. Doleman, T. P. Heinink, D. J. Read [et al.] // Anaesthesia. – 2015. – Vol. 70. – P. 1186–1204.
40. Acquired Uterine Arteriovenous Malformation Following Dilatation and Curettage Treated with Bilateral Uterine Artery Embolization: A Case Report / S. Khan, S. Saud, I. Khan [et al.] // Cureus. – 2019. – № 11 (3). – P. e4250.
41. Acta Pharmacol Sin. Cytokines as biomarkers of inflammatory response after open versus endovascular repair of abdominal aortic aneurysms: a systematic review / D. I. Tsilimigras, F. Sigala, G. Karaolani [et al.] // Acta Pharmacol Sin. – 2018. – Vol. 39 (7). – P. 1164–1175.

42. Acute pulmonary embolism caused by enlarged uterine leiomyoma: a rare presentation / K. Khademvatani, Y. Rezaei, A. Kerachian [et al.] // *Am J Case Rep.* – 2014. – № 15. – P. 300–303.
43. Acute pulmonary embolism in a patient with cesarean scar pregnancy after receiving uterine artery embolization: a case report / J. Qiu, Y. Fu, X. Huang [et al.] // *Therapeutics and Clinical Risk Management.* – 2018. – Vol. 14. – P. 117–120.
44. Acute rectal ischaemia after bilateral uterine artery embolization and urgent hysterectomy to treat massive bleeding / A. S. Jr Didnée, P. Philippei, J. Marc-Henri [et al.] // *Int J Surg Case Rep.* – 2015. – Vol. 13. – P. 24–26.
45. Acute Respiratory Distress Syndrome After Uterine Artery Embolization / D. B. Nguyen, J. How, C. Ziegler, J. Madar // *Obstetrics and Gynecology.* – 2018. – № 132 (4). – P. 956–959.
46. Akerman, M. A Review of the Quadratus Lumborum Block and ERAS / M. Akerman, N. Pejčić, I. Veličković // *Front Med.* – 2018. – № 5. – P. 44.
47. Akerman, M. Review of the Quadratus Lumborum Block and ERAS / M. Akerman, N. Pejčić, A. Velickovic // *Front. Med.* – 2018. – № 5. – C. 44.
48. Analgesia of the axilla using a paravertebral catheter in the lamina technique (German) / G. Pfeiffer, N. Oppitz, S. Schone [et al.] // *Anaesthesist.* – 2006. – Vol. 55. – P. 423–427.
49. Analysis of presurgical uterine artery embolization (PUAE) for very large uterus myomatosis; patient's desire to preserve the uterus case series and literature review RöFo / D. Schnapauff, M. Russ, T. Kröncke, M. David // *Fortschritte auf dem Gebiet der R.* – 2018. – Vol. 190 (7). – P. 616–622.
50. Analysis of Reported Adverse Events with Uterine Artery Embolization for Leiomyomas / A. A. Armstrong, L. Kroener, M. Brower, Z. A. Al-Safi // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2019. – № 26 (4). – P. 667–670.
51. Arterial Embolisation to Treat Uterine Myomata / J. H. Ravina, D. Herbreteau, N. Ciraru-Vigneron [et al.] // *Lancet.* – 1995. – Vol. 346. – P. 671–672.

52. Ben-David, B. Quadratus lumborum block in management of severe pain after uterine artery embolization / B. Ben-David, Z. Kaligozhin, D. Viderman // *Eur J Pain*. – 2018. – № 22 (6). – P. 1032–1034.
53. Bilateral continuous quadratus lumborum block for acute postoperative abdominal pain as a rescue after opioid-induced respiratory depression / M. Shaaban, W. A. Esa, K. Maheshwari [et al.] // *A & A Case Rep*. – 2015. – Vol. 5. – P. 107–111.
54. Bilateral postoperative ultrasound-guided erector spinae plane block in open abdominal hysterectomy: a case series and cadaveric investigation / E. Y. Altinpulluk, A. Ozdilek, N. Colakoglu [et al.] // *Rom J Anaesth Intensive Care*. – 2019. – № 26 (1). – P. 83–88.
55. Binkowska, A. M. Current views on the mechanisms of immune responses to trauma and infection / A. M. Binkowska, G. Michalak, R. Słotwiński // *Cent Eur J Immunol*. – 2015. – № 40 (2). – P. 206–216.
56. Blanco, R. Optimal point of injection: the quadratus lumborum type I and II blocks / R. Blanco // *Anesthesia*. – 2013. – № 68. – P. 4.
57. Blanco, R. Quadratus lumborum block for postoperative pain after caesarean section: a randomised controlled trial / R. Blanco, T. Ansari, E. Girgis // *Eur J Anaesthesiol*. – 2015. – № 32 (11). – P. 812–818.
58. Borglum, J. Abdominal wall blocks in adults / J. Borglum, I. Gogenur, T. F. Bendtsen // *Curr Opin Anaesthesiol*. – 2016. – № 29 (5). – P. 638–643.
59. Broun, E. N. Multimodal General Anesthesia / E. N. Broun, K. J. Pavone, M. Naranjo // *Theory and Practice Anesthesia & Analgesia*. – 2018. – № 127 (5). – P. 1246–1258.
60. Canturk, M. Ultrasound-guided bilateral lumbar erector spinae plane block for postoperative analgesia after myomectomy with Pfannenstiel incision / M. Canturk, F. K. Canturk // *J Clin Anesth*. – 2019. – № 59. – P. 40–41.
61. Carli, F. Physiologic considerations of Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) programs: implications of the stress response / F. Carli // *Can. J. Anaesth*. – 2015. – 62 (2). – P. 110–9.

62. Changes in blood coagulation markers associated with uterine artery embolization for leiomyomata / B. Nikolic, C. M. Kessler, H. M. Jacobs [et al.] // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2003. – № 14 (9). – P. 1147–1153.
63. Chin, K. J. The erector spinae plane block provides visceral abdominal analgesia in bariatric surgery: a report of 3 cases / K. J. Chin, L. Malhas, A. Perlas // *Reg Anesth Pain Med*. – 2017. – № 42. – P. 372–376.
64. Chittawar, P. B. Review of nonsurgical/minimally invasive treatments and open myomectomy for uterine fibroids / P. B. Chittawar, M. S. Kamath // *Curr Opin Obstet Gynecol*. – 2015. – № 27 (6). – P. 391–397.
65. Comparison of Clinical Efficacy and Anatomical Investigation between Retrolaminar Block and Erector Spinae Plane Block / E. Onishi, N. Toda, Y. Kameyama, M. Yamauchi // *BioMed Research International*. – 2019. – Vol. 2019. – 8 p.
66. Comparison of embolic agents used in uterine artery embolisation: a systematic review and meta-analysis / R. Das, R. Champaneria, J. P. Daniels, A. M. Belli // *Cardiovasc Intervent Radiol*. – 2014. – Vol. 37 (5). – P. 1179–1190.
67. Complication Rates and Effectiveness of Uterine Artery Embolization in the Treatment of Symptomatic Leiomyomas: A Systematic Review and Meta-Analysis / S. S. Toor, A. Jaber, D. B. Macdonald [et al.] // *American Journal of Roentgenology*. – 2012. – Vol. 199, № 5. – P. 1153–1163.
68. C-reactive protein in predicting major postoperative complications are there differences in open and minimally invasive colorectal surgery? Substudy from a randomized clinical trial / J. Straatman, M. A. Cuesta, J. B. Tuynman [et al.] // *Surg Endosc*. – 2018. – Vol. 32 (6). – P. 2877–2885.
69. Dabrowska, A. M. The immune response to surgery and infection / A. M. Dabrowska, R. Slotwinski // *Central Eur J Immunol*. – 2014. – № 39. – P. 532.
70. Davies, R. G. A comparison of the analgesic efficacy and side-effects of paravertebral vs epidural blockade for thoracotomy – a systematic review and metaanalysis of randomized trials / R. G. Davies, P. S. Myles, J. M. Graham // *Br. J. Anaesth*. – 2006. – Vol. 96. – P. 418–426.

71. De Cassai, A. Local anesthetic spread during erector spinae plane block / A. De Cassai, T. Tonetti // *Journal of Clinical Anesthesia*. – 2018. – Vol. 48. – P. 60–61.
72. Derry, W. Pain management in uterine artery embolization: current techniques and regimens to facilitate same day discharge / W. Derry, S. Bahrami // *Journal of Vascular and Interventional Radiology*. – 2016. – № 27 (3). – P. 211–212.
73. Dunkman, W. J. Enhanced Recovery After Surgery and Multimodal Strategies for Analgesia / W. J. Dunkman, M. W. Manning // *Surg Clin North Am*. – 2018. – Vol. 98 (6). – P. 1171–1184.
74. Easton, R. Peri-operative changes in serum immune markers after trauma: A systematic review. *Injury, Int.* / R. Easton, Z. J. Balogh // *J. Care Injured*. – 2014. – Vol. 45. – P. 934–941.
75. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: a systematic review with trial sequential analysis / S. Weibel, J. Jokinen, N. L. Pace [et al.] // *Br J Anaesth*. – 2016. – Vol. 116 (6). – P. 770–383.
76. Epidemiology of uterine fibroids a systematic review / E. A. Stewart, C. Cookson, R. A. Gandolfo, R. Schulze-Rath // *BJOG*. – 2017. – Vol. 124. – P. 1501–1512.
77. Epidural analgesia versus patient-controlled analgesia for pain relief in uterine artery embolization for uterine fibroids: a decision analysis / S. M. Van der Kooij, L. M. Moolenaar, W. M. Ankum [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol*. – 2013. – Vol. 36. – P. 1514–1520.
78. Erector spinae plane (ESP) block in the management of post thoracotomy pain syndrome: A case series / M. Forero, M. Rajarathinam, S. Adhikary, K. J. Chin // *Scand J Pain*. – 2017. – № 17. – P. 325–329.
79. Erector Spinae Plane Block Versus Retrolaminar Block: A Magnetic Resonance Imaging and Anatomical Study / S. D. Adhikary, S. Bernard, H. Lopez, K. J. Chin // *Reg Anesth Pain Med*. – 2018. – № 43 (7). – C. 756–762.
80. Essential Elements of Multimodal Analgesia in Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Guidelines / A. Beverly, A. D. Kaye, O. Ljungqvist, R. D. Urman // *Anesthesiol Clin*. – 2017. – № 35 (2). – P. e115–e143.

81. Evaluation of ultrasound-guided posterior quadrates lumborum block for postoperative analgesia after laparoscopic gynecologic surgery / J. Ishio, N. Komasa, H. Kido, T. Minami // *J Clin Anesth.* – 2017. – № 41. – P. 1–4.
82. Expanding Role of the Erector Spinae Plane Block for Postoperative and Chronic Pain Management / I. Urits, K. Charipova, K. Gress [et al.] // *Curr Pain Headache Rep.* – 2019. – Vol. 23 (10). – P. 71.
83. Falcone, M. Massive pulmonary embolism in a woman with leiomyomatous uterus causing pelvic deep venous thrombosis / M. Falcone, P. Serra // *Ann Ital Med Int.* – 2005. – № 20 (2). – P. 104–7.
84. Farkouh, M. E. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and cardiovascular risk: At crossroads / M. Falcone, P. Serra // *Trends Cardiovasc Med.* – 2015. – № 25 (8). – P. 736–737.
85. Fatal sepsis after uterine artery embolization with microspheres / S. De Blok, C. De Vries, H. M. Prinssen [et al.] // *J Vasc Interv Radiol.* – 2003. – Vol. 14. – P. 779–783.
86. Fatal septicaemia after fibroid embolisation / A. Vashisht, J. Studd, A. Carey, P. Burn // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 307–308.
87. Fluoroscopically-Guided Superior Hypogastric Plexus Neurolysis Using a Single Needle: A Modified Technique for a Posterolateral Transdiscal Approach / P. C. Liliang, C. M. Hung, K. Lu, H. J. Chen // *Pain Physician.* – 2018. – Vol. 21 (4). – P. E341–E345.
88. Freed, M. M. Uterine artery embolization for fibroids: a review of current outcomes / M. M. Freed, J. B. Spies // *Semin. Reprod. Med.* – 2010. – № 28 (3). – P. 235–241.
89. Guidelines on the Management of Postoperative Pain / R. Chou, D. B. Gordon, O. de Leon-Casasola [et al.] // *The Journal of Pain.* – 2016. – № 17 (2). – P. 131–157.
90. Gutierrez, T. The systemic response to surgery / T. Gutierrez, R. Hornigold, A. Pearce // *Surgery.* – 2014. – № 32 (3). – P. 149–152.

91. Hamoda, H. Fatal pulmonary embolus after uterine artery fibroid embolisation / H. Hamoda, P. Tait, D. K. Edmonds // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2009. – № 32. – P. 1080–1082.
92. Hehenkamp, W. J. K. Uterine Artery Embolization and New Ablation Techniques / W. J. K. Hehenkamp, J. A. F. Huirne, H. A. M. Brölmann // *Uterine Myoma, Myomectomy and Minimally Invasive Treatments* / eds A. Tinelli, A. Malvasi. – Springer, Cham, 2015. – P. 153–168.
93. Hyperkalemia and acute kidney failure associated with preoperative uterine artery embolization for a large uterine fibroid: a case report / K. Tanaka, T. Koizumi, T. Higa, N. Imai // *J Med Case Rep.* – 2016. – № 1, Vol. 10 (1). – P. 306.
94. Impact of perioperative dexamethasone on postoperative analgesia and side-effects: Systematic review and meta-analysis / N. H. Waldron, C. A. Jones, T. A. Gan [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2013. – Vol. 110. – P. 191–200.
95. Implementation of uterine artery embolization for symptomatic fibroids in the Netherlands: an inventory and preference study CVIR / A. M. De Bruijn, J. Huisman, W. Hehenkamp [et al.] // *Endovascular.* – 2019. – № 2. – P. 18.
96. Incidence and predictive factors for complications after uterine leiomyoma embolization / G. Tropeano, S. Amoroso, C. Di Stasi [et al.] // *Human Reproduction.* – 2014. – Vol. 29, № 9. – P. 1918–1924.
97. Intraarterial lidocaine for pain control after uterine artery embolization for leiomyomata / J. A. Keyoung, E. B. Levy, A. R. Roth [et al.] // *J Vasc Interv Radiol.* – 2001. – № 12 (09). – P. 1065–1069.
98. Intraarterial lidocaine for pain control in uterine artery embolization: a prospective, randomized study / M. Noel-Lamy, K. T. Tan, M. E. Simons [et al.] // *J Vasc Interv Radiol.* – 2017. – № 28 (01). – P. 16–22.
99. Intravenous versus oral acetaminophen for pain: systematic review of current evidence to support clinical decision-making / F. Jibril, S. Sharaby, A. Mohamed, K. J. Wilby // *Can J Hosp Pharm.* – 2015. – № 68. – P. 238–247.
100. Ji, R. R. Emerging targets in neuroinflammation-driven chronic pain / R. R. Ji, Z. Z. Xu, Y. J. Gao // *Nat Rev Drug Discov.* – 2014. – № 13 (7). – P. 533–548.

101. Keung, J. J. Uterine artery embolization: A review of current concepts Best Practice Research / J. J. Keung, J. B. Spies, T. M. Caridi // Clinical Obstetrics and Gynaecology. – 2018. – № 46. – P. 66–73.
102. Kim, K. The analgesic efficacy and safety of nefopam in patient-controlled analgesia after cardiac surgery: a randomized, double blind, prospective study / K. Kim // J. Int. Med. Res. – 2014. – Vol. 42. – P. 684–692
103. Kirkham, K. R. Optimal dose of perineural dexamethasone to prolong analgesia after brachial plexus blockade: a systematic review and meta-analysis / K. R. Kirkham, A. Jacot-Guillarmod, E. Albrecht // Anesth Analg. – 2018. – № 126. – P. 270–279.
104. Kohi, M. P. Updates on Uterine Artery Embolization / M. P. Kohi, J. B. Spies // Semin Intervent Radiol. – 2018. – № 35. – P. 48–55.
105. Kröncke, T. Uterine Artery Embolization (UAE) for Fibroid Treatment – Results of the 7th Radiological Gynecological Expert Meeting / Fortschr Rofo. – 2019. – Vol. 191 (7). – P. 630–634.
106. Laparoscopy-assisted colectomy versus open colectomy for treatment of nonmetastatic colon cancer: a randomized trial / A. M. Lacy, J. C. Garcia-Valdecasas, S. Delgado [et al.] // Lancet. – 2002. – Vol. 359. – P. 2224–2229.
107. Lefebvre, G. G. Uterine fibroid embolization (UFE) / G. G. Lefebvre, G. Vilos, M. Asch // J Obstet Gynaecol Can. – 2004. – Vol. 26. – P. 899–911, 913–928.
108. Leiomyoma Infarction after Uterine Artery Embolization: Influence of Embolic Agent and Leiomyoma Size and Location on Outcome / E. A. Lacayo, D. L. Richman, M. R. Acord [et al.] // J Vasc Interv Radiol. – 2017. – Vol. 28 (7). – P. 1003–1010.
109. Lovich-Sapola, J. Postoperative pain control / J. Lovich-Sapola, C. E. Smith, C. P. Drandt // Surg Clin North Am. – 2015. – Vol. 95 (2). – P. 301–318.
110. Management of Uterine Fibroids: A Focus on Uterine-sparing Interventional Techniques / J. E. Silberzweig, D. K. Powell, A. H. Matsumoto, J. B. Spies // Radiology. – 2016. – Vol. 280, № 3. – P. 675–692.

111. Markers of muscle ischemia, necrosis, and inflammation following uterine artery embolization in the treatment of symptomatic uterine fibroids / N. S. Banu, D. C. Gaze, H. Bruce [et al.] // American Journal of Obstetrics and Gynecology. – 2007. – Vol. 196, № 3. – P. 213–e1.
112. Matsuda, M. Roles of inflammation, neurogenic inflammation, and neuroinflammation in pain / M. Matsuda, Y. Huh, R-R. Ji // J Anesth. – 2019. – Vol. 33. – P. 131–139.
113. McLucas, B. The effectiveness of combined abdominal myomectomy and uterine artery embolization / B. McLucas, W. D. Voorhees // Int J Gynaecol Obstet. – 2015. – Vol. 130 (3). – P. 241–243.
114. McNicol, E. D. A systematic review and meta-analysis of ketamine for the prevention of persistent postsurgical pain / E. D. McNicol, R. Schumann, S. Haroutounian // Acta Anaesthesiol Scand. – 2014. – Vol. 58. – P. 1199–1213.
115. Moor, D. Systemic response to surgery / D. Moor, N. Quiney, G. Aggarwal // Surgery. – 2017. – Vol. 35 (4). – P. 220–223.
116. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations / E. M. Helander, B. L. Menard, C. M. Harmon [et al.] // Curr Pain Headache Rep. – 2017. – № 21. – P. 3.
117. Murouchi, T. Retrolaminar block: analgesic efficacy and safety evaluation / T. Murouchi, M. Yamakage // J Anesth. – 2016. – № 30. – P. 1003.
118. New advances in acute postoperative pain management / S. Mitra, D. Carlyle, G. Kodumudi [et al.] // Curr Pain Headache Rep. – 2018. – Vol. 22. – P. 35.
119. No morphine sparing effect of ketamine added to morphine for patient-controlled intravenous analgesia after uterine artery embolization / L. L. Jensen, G. Handberg, H. S. Helbo-Hansen [et al.] // Acta Anaesthesiol Scand. – 2008. – № 52 (4). – P. 479–486.
120. Ökmen, K. Ultrasound-guided posterior quadratus lumborum block for postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled double blind study / K. Ökmen, M. B. Ökmen, S. Topal // J Clin Anesth. – 2018. – № 49. – P. 112–117.

121. Oliver, J. Ok. Selective embolization to control massive hemorrhage following pelvic sugery / J. Ok. Oliver, J. Lance // *Am J Obstet Gyn.* – 1979. – № 135. – P. 431–432.
122. Othman, M. Thromboelastography (TEG) / M. Othman, H. Kaur // *Hemostasis and Thrombosis Methods in Molecular Biology* : vol. 1646 / eds E. Favaloro, G. Lippi. – Humana Press, New York, 2017.
123. Percutaneous cardiopulmonary support for pulmonary thromboembolism caused by large uterine leiomyomata / M. Kurakazu, T. Ueda, K. Matsuo [et al.] // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2012. – Vol. 51 (4). – P. 639–642.
124. Perioperative humoral stress response to laparoscopic versus open aortobifemoral bypass surgery / A. H. Krog, P. M. Thorsby, M. Sahba [et all.] // *Scand J Clin Lab Invest.* – 2017. – № 77 (2). – P. 83–92.
125. Periprocedural outcomes comparing fibroid embolization and focused ultrasound: a randomized controlled trial and comprehensive cohort analysis / E. P. Barnard, A. M. Abd Elmagied, L. E. Vaughan [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – № 216 (5). – P. 500.
126. Pogatzki-Zahn. E. M. Postoperative pain – from mechanisms to treatment / E. M. Pogatzki-Zahn, D. Segelcke, S. A. Schug // *Pain Rep.* – 2017. – № 2 (2)Ю – P. e588.
127. Postprocedure intravenous patient-controlled analgesia compared to epidural patient-controlled analgesia use after uterine fibroid embolization: A clinical audit / K. N. Tran-Harding, Q. Han, S. C. Ferrell, D. Raissi // *Anesth Essays Res.* – 2019. – № 13. – P. 287–91.
128. Pro-inflammatory cytokine release in rectal surgery: comparison between laparoscopic and open surgical techniques / A. Kvarnström, T. Swartling, G. Kurlberg [et al.] // *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* – 2013. – Vol. 61 (5). – P. 407–411.
129. Quadratus lumborum spares paravertebral space in fresh cadaver injection / A. Kumar, N. Sadeghi, C. Wahal [et al.] // *Anesth Analg.* – 2017. – Vol. 125. – P. 708–709.

130. Rawal, N. Epidural Technique for Postoperative Pain: Gold Standard No More? / N. Rawal // *Regional Anesthesia & Pain Medicine*. – 2012. – № 37. – 310–317.
131. Reducing post procedural pain and opioid consumption using IV acetaminophen and IV ibuprofen following uterine fibroid embolization: a prospective, double-blind, randomized controlled study / C. H. Hoffma, J. S. Jahr, G. J. Kim [et al.] // *J Imaging Interv Radiol*. – 2018. – № 1 (1:4). – P. 1–6.
132. Ruoff, G. Hot Topics in Primary Care: Nonsteroidal Anti- inflammatory Drugs and Cardiovascular Risk: Where Are We Today? / G. Ruoff // *J Fam Pract*. – 2015. – № 64 (Suppl. 12). – P. S67–70.
133. Salama, E. R. Ultrasound guided bilateral quadrates lumborum block vs. intrathecal morphine for postoperativeanalgesia after cesarean section: a randomised controlled trial / E. R. Salama // *Korean J Anesthesiol*. – 2019. – Vol. 69 (2). – P. 1–26.
134. Samama, Ch. M. Prevention of venous thromboembolism / Ch. M. Samama, M. M. Samama // *Congress of European Society of Anaesthesiology*. – Amsterdam, 1999. – P. 39–43.
135. Schwenk, E. S. Designing the ideal perioperative pain management plan starts with multimodal analgesia / E. S. Schwenk, E. R. Mariano // *Korean Journal of Anesthesiology*. – 2018. – Vol. 71 (5). – P. 345–352.
136. Society of Interventional Radiology Standards of Practice Committee. Quality improvement guidelines for uterine artery embolization for symptomatic leiomyomata / S. R. Dariushnia, B. Nikolic, L. S. Stokes, J. B Spies // *J Vasc Interv Radiol*. – 2014 Vol. 25 (11). – P. 1737–1747.
137. So-Young, Park Hyuk Jung Fatal pulmonary thromboembolism after uterine artery embolization for uterine myoma: A case report / Hyuk Jung Park So-Young // *Korean Journal of obstetrics and Gynecology*. – 2011. – Vol. 54. – P. 62–65.
138. Spies, J. B. Current Role of Uterine Artery Embolization in the Management of Uterine Fibroids / J. B. Spies // *Clin Obstet Gynecol*. – 2016. – Vol. 59 (1). – P. 93–102.

139. Stress biomarkers in minimally invasive and conventional colorectal resections / J. Netto, B. J. Winkeln, R. Thieme [et al.] // *Acta Chirurgica Belgica*. – 2019. – № 119 (3). – P. 152–161.

140. Subcostal Transverse Abdominis Plane Block for Acute Pain Management: A Review / J. M. Soliz, I. Lipski, S. Hancher-Hodges [et al.] // *Anesth Pain Med*. – 2017. – Vol. 7 (5). – P. e12923.

141. Superior Hypogastric Nerve Block (SHGNB) as post uterine artery embolization (UAE) analgesia: a prospective, randomized, doubleblinded study / J. Yoon, F. Toonsi, D. Valenti [et al.] // *Radiology*. – 2018. – Vol. 289 (1). – P. 248–254.

142. Superior hypogastric nerve block to reduce pain after uterine artery embolization: advanced technique and comparison to epidural anesthesia / C. A. Binkert, F. C. Hirzel, A. Gutzeit [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol*. – 2015. – № 38 (05). – P. 1157–1161.

143. Sympathetic neurons can produce and respond to interleukin 6 / P. März, J. G. Cheng, R. A. Gadiant [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences USA*. – 1998. – Vol. 95 (6). – P. 3251–3256.

144. Talamanca, A. A. Proinflammatory cytokines as mediators of oxidative stress / A. A. Talamanca, G. Castello // В книге : *Fanconi Anemia and Oxidative Stress: Mechanistic Background and Clinical Prospects*, 2015. – С. 109–119.

145. The analgesic efficacy of pre-operative bilateral erector spinae plane (ESP) blocks in patients having ventral hernia repair / K. J. Chin, S. Adhikary, N. Sarwani, M. Forero // *Anaesthesia*. – 2017. – № 72. – P. 452–460.

146. The cortisol stress response induced by surgery: A systematic review and meta-analysis / A. Prete, Q. Yan, K. Al-Tarrah [et al.] // *Clin Endocrinol (Oxf)*. – 2018. – Vol. 89 (5). – P. 554–567.

147. The effects of perineural versus intravenous dexamethasone on sciatic nerve blockade outcomes: a randomized, double-blind, placebo-controlled study / R. Rahangdale, M. C. Kendall, R. J. McCarthy [et al.] // *Anesth Analg*. – 2014. – Vol. 118. – P. 1113–1119.

148. The effects of single-dose dexamethasone on inflammatory response and pain after uterine artery embolisation for symptomatic fibroids or adenomyosis: a randomised controlled study / S. Y. Kim, B. N. Koo, C. S. Shin [et al.] // *BJOG*. – 2016. – № 123 (04). – P. 580–587.

149. The erector spinae plane (ESP) block: A pooled review of 242 cases / B. Tsui, A. Fonseca, F. Munshey [et al.] // *J Clin Anesth*. – 2019. – Vol. 53. – P. 29–34.

150. The erector spinae plane block: a narrative review / P. Kot, P. Rodriguez, M. Granell [et al.] // *Korean J Anesthesiol*. – 2019. – Vol. 72 (3). – P. 209–220.

151. The Erector Spinae Plane Block: A Novel Analgesic Technique in Thoracic Neuropathic Pain / M. Forero, S. D. Adhikary, H. Lopez [et al.] // *Reg Anesth Pain Med*. – 2016. – № 41 (5). – P. 621–627.

152. The management of uterine leiomyomas / A. V. George, C. Allaire, P. Laberge, N. Leyland. – *SOGC Clinical Practice Guideline*, 2015. – P. 318.

153. The pathway of injectate spread with the transmuscular quadratus lumborum block: a cadaver study / M. Dam, B. Moriggl, C. K. Hansen [et al.] // *Anesth Analg*. – 2017. – Vol. 125. – P. 303–312.

154. The ultrasound-guided retrolaminar block / C. Voscopoulos, D. Palaniappan, J. Zeballos [et al.] // *Can J Anesth*. – 2013. – Vol. 60. – P. 888.

155. Thoracic epidural analgesia is effective in perioperative pain re-lief for uterine artery embolization / T. Nagao, T. Ohwada, M. Kitazono [et al.] // *Masui*. – 2005. – № 54. – P. 156–161.

156. Tong, Y. C. Liposomal bupivacaine and clinical outcomes / Y. C. Tong, A. D. Kaye, R. D. Urman // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. – 2014. – № 28 (1). – P. 15–27.

157. Transversus abdominis plane block for analgesia after Cesarean delivery. A systematic review / P. Fusco, P. Scimia, G. Paladini [et al.] // *Minerva Anesthesiol*. – 2015. – № 81 (2). – P. 195–204.

158. Ueshima, H. Erector spinae plane block provides effective pain management during pneumothorax surgery / H. Ueshima, H. Otake // *J Clin Anesth*. – 2017. – Vol. 40. – P. 23.

159. Ueshima, H. Ultrasound-guided quadratus lumborum block: an updated review of anatomy and techniques / H. Ueshima, H. Otake, J. A. Lin // *Biomed Res Int.* – 2017. – Vol. 2017. – P. 2752876.
160. Ultrasound guided erector spinae plane block for post-operative pain control after caesarean section / D. P. Santonastas, A. Chiara, A. Addis [et al.] // *Journal of Clinical Anesthesia.* – 2019. – Vol. 58. – P. 45–46.
161. Ultrasound guided erector spinae plane block reduces postoperative opioid consumption following breast surgery: A randomized controlled study / Y. Gürkan, C. Aksu, A. Kuş [et al.] // *J Clin Anesth.* – 2018. – № 50. – P. 65–68.
162. Ultrasound guided transversus abdominis plane (TAP) block utilization in multimodal pain management after open gynecologic surgery / H. Chang, B. J. Rimel, A. J. Li [и др.] // *Gynecol Oncol Rep.* – 2018. – № 26. – P. 75–77.
163. Uterine Artery Embolization and Surgical Methods for the Treatment of Symptomatic Uterine Leiomyomas: A Systemic Review and Meta-analysis Followed by Indirect Treatment Comparison / M. C. M. Fonseca, R. Castro, M. Machado [et al.] // *Clin Ther.* – 2017. – № 39. – P. 1438.
164. Uterine artery embolization for symptomatic uterine fibroids / J. K. Gupta, A. Sinha, M. A. Lumsden, M. Hickey // *Cochrane Database of Systematic Reviews.* – 2014. – № 12. – P. CD005073.
165. Uterine artery embolization vs hysterectomy in the treatment of symptomatic uterine fibroids: 10-year outcomes from the randomized EMMY trial / A. M. Bruijn, W. M. Ankum, J. A. Reekers [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2016. – № 215. – P. 745.
166. Uterine Fibroid Embolization: Pain Management. Techniques in Vascular and Interventional / G. Siskin, J. Bonn, R. L. Worthington-Kirsch [et al.] // *Radiology.* – 2002. – Vol. 5, № 1. – P. 35–43.
167. Uterine fibroid therapy using interventional radiology mini-invasive treatments: current perspective / C. Masciocchi, F. Arrigoni, F. Ferrari [et al.] // *Med Oncol.* – 2017. – Vol. 34 (4). – P. 52.

168. Van Overhagen, H. Uterine Artery Embolization for Symptomatic Leiomyomata Cardiovasc Intervent / H. Van Overhagen, J. A. Reekers // Radiol. – 2015. – Vol. 38. – P. 536–542.

169. Vivian, H. Y. Evaluating the success of Erector Spinae Plane block: Believing is seeing? / H. Y. Vivian, R. V. Sondekoppam, T. J. Özelsel // Journal of Clinical Anesthesia. – 2019. – Vol. 57 (11). – P. 5–6.

170. Watt, D. G. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review / D. G. Watt, P. G. Horgan, D. C. McMillan // Surgery. – 2015. – Vol. 157 (2). – P. 362–380.

171. Wick, E. C. Postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: a review / E. C. Wick, M. C. Grant, C. L. Wu // JAMA Surg. – 2017. – Vol. 152 (7). – P. 691–697.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

1.	Рисунок 1 – Схематическое изображение мышечно-фасциальных блоков.	С. 38
2.	Рисунок 2 – Дизайн исследования.	С. 43
3.	Рисунок 3 – Визуально-аналоговая шкала боли.	С. 51
4.	Рисунок 4 – Динамика выраженности болевого синдрома.	С. 62
5.	Рисунок 5 – Алгоритм анестезиологического сопровождения при ЭМА.	С. 76
6.	Таблица 1 – Осложнения ЭМА.	С. 19
7.	Таблица 2 – Распределение пациенток по возрасту.	С. 44
8.	Таблица 3 – Распределение больных по степени анестезиологического риска.	С. 45
9.	Таблица 4 – Структура сопутствующей патологии.	С. 45
10.	Таблица 5 – Характеристика миоматозных узлов.	С. 45
11.	Таблица 6 – Оцениваемые параметры ТЭГ и их клиническая значимость.	С. 52
12.	Таблица 7 – Динамика показателей гемодинамики после ЭМА.	С. 55
13.	Таблица 8 – Динамика показателей гормонов стресса.	С. 57
14.	Таблица 9 – Динамика уровня метаболических показателей после ЭМА.	С. 58
15.	Таблица 10 – Динамика концентрации про- и противовоспалительных цитокинов, TNF- α и CRP.	С. 60
16.	Таблица 11 – Динамика оценки болевых ощущений в баллах по ВАШ.	С. 62
17.	Таблица 12 – Динамика показателей коагулограммы.	С. 67
18.	Таблица 13 – Динамика показателей ТЭГ.	С. 69