

Модифицированные блокады надключичного и грудных нервов при имплантации внутривенной порт-системы у онкологических пациентов

М. П. Яковенко^{1*}, Э. Э. Антипин², Н. А. Бочкарева¹,
Н. И. Королева¹, Е. Ф. Дроботова¹, Э. В. Недашковский¹

¹ Северный государственный медицинский университет Минздрава России,
Россия, 163069, г. Архангельск, Троицкий просп., д. 51

² Научно-исследовательский центр медико-биологических проблем адаптации человека
в Арктике Кольского научного центра РАН
Россия, 184209, Мурманская обл., г. Апатиты, мкр. Академгородок, д. 41а

Для цитирования: Яковенко М. П., Антипин Э. Э., Бочкарева Н. А., Королева Н. И., Дроботова Е. Ф., Недашковский Э. В. Модифицированные блокады надключичного и грудных нервов при имплантации внутривенной порт-системы у онкологических пациентов. *Общая реаниматология*. 2023; 19 (3): 28–38. <https://doi.org/10.15360/1813-9779-2023-3-28-38> [На русск. и англ.]

*Адрес для корреспонденции: Максим Петрович Яковенко, alter83@mail.ru

Резюме

Методы регионарной анестезии под контролем ультразвука могут быть эффективным средством анальгезии при имплантации постоянных внутривенных порт-систем.

Цель исследования. Улучшение качества периоперационной анальгезии при установке постоянных внутривенных порт-систем.

Материал и методы. В проспективное рандомизированное исследование включили 93 пациентов со злокачественными новообразованиями, рандомизированных на 3 группы по 31 человеку в каждой, которым в 2019–2022 гг. имплантировали постоянную внутривенную порт-систему. Пациентам 1-й группы имплантацию выполняли под местной инфильтрационной анестезией (МИА). Пациентам 2-й группы проводили блокаду грудных нервов (БГН)+МИА под контролем ультразвука, дополненную МИА. У пациентов 3-й группы использовали селективную блокаду надключичного нерва (СБНН) под контролем ультразвука, дополненную МИА. Интенсивность боли оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при движении, используя 100 мм линейку, через 8, 16, 32 и 72 ч от имплантации. Воспалительный послеоперационный стресс-ответ оценивали по динамике С-реактивного белка (СРБ), интерлейкина 1-β (IL 1-β), интерлейкина-6 (IL-6). Учитывая связь изменений IL-6 и IL-1β с выраженностью воспалительной и нейропатической боли, провели анализ корреляции содержания провоспалительных цитокинов с показателями боли по ВАШ на этапах исследования.

Результаты. В группах 2 (БГН) и 3 (СБНН) выраженность боли по ВАШ в покое и при движении была значительно меньше, чем в группе 1 (МИА). Концентрация СРБ у пациентов 2-й и 3-й групп, в сравнении с таковой у пациентов 1-й группы, была также существенно ниже. Отметим, что концентрация IL-6 и IL-1β после имплантации порт-системы была наиболее низкой через сутки в 3-й группе, причем отличия по IL-6 в той же группе сохранялись и на 3-и сут. Выявили корреляционную зависимость между содержанием провоспалительных цитокинов и выраженностью боли.

Заключение. Имплантация внутривенной порт-системы, выполненная под местной инфильтрационной анестезией, вызывает значимый воспалительный ответ у онкологических пациентов, который может быть нивелирован использованием регионарных методов. Селективная блокада надключичного нерва в сочетании с местной анестезией при имплантации внутривенных порт-систем обладает наибольшим анальгетическим потенциалом и требует значительно меньшего количества местного анестетика, в сравнении с блокадой грудных нервов в сочетании с местными анестезиями, а также — только местной инфильтрационной анестезией.

Ключевые слова: внутривенная порт-система; онкология; боль; имплантация; анальгезия; PECSI; модифицированная блокада; надключичный нерв; грудные нервы; ультразвуковой контроль; регионарная анестезия

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Modified Supraclavicular and Pectoral Nerves Blocks for Implantation of Intravenous Port System in Cancer Patients

Maxim P. Yakovenko^{1*}, Eduard E. Antipin², Nadezhda A. Bochkareva¹,
Natalia I. Koroleva¹, Ekaterina F. Drobotova¹, Eduard V. Nedashkovsky¹

¹ Northern State Medical University, Ministry of Health of Russia,
51 Troitsky prospect, 163069 Arkhangelsk, Russia

Summary

Ultrasound-guided regional anesthesia can be an effective way to achieve analgesia during implantation of permanent intravenous port systems.

The aim of the study was to improve the quality of perioperative analgesia during placement of permanent intravenous port systems.

Material and methods. The prospective randomized study included 93 patients with malignant neoplasms. Patients were randomized into 3 groups, 31 people each, who were implanted with a permanent intravenous port system in 2019–2022. Group 1 patients were implanted under local infiltration anesthesia (LIA). Ultrasound-guided pectoral nerves block (PECS1) in group 2 was supplemented by LIA. In group 3 ultrasound-guided selective supraclavicular (SC) nerve block was supplemented with LIA. Pain intensity was assessed on a 100 mm visual analog scale (VAS) at rest and while moving at 8, 16, 32 and 72 hours after implantation. The inflammatory postoperative stress response was assessed by the dynamics of C-reactive protein (CRP), interleukin 1- β (IL 1- β), interleukin-6 (IL-6). We also analyzed the correlation of proinflammatory cytokines levels with VAS-measured pain intensity at the stages of the study taking into account a potential relationship between IL-6 and IL-1 β fluctuations and the severity of inflammatory and neuropathic pain.

Results. In groups 2 (PECS1) and 3 (SC nerve block), pain intensity measured by VAS at rest and while conducting daily activities was significantly lower than in group 1 (LIA). CRP levels were also significantly lower in group 2 and 3 patients as compared to group 1. The lowest IL-6 and IL-1 β concentrations after port implantation were revealed in a group 3 in 24 hours after the procedure, persisting through day 3. There was a correlation between proinflammatory cytokines levels and pain intensity.

Conclusion. Implantation of an intravenous port system under local infiltration anesthesia causes a significant inflammatory response in cancer patients, which can be balanced by regional techniques. Selective supraclavicular nerve block in combination with a local anesthesia for intravenous port implantation demonstrated the greatest analgesic potential and requires significantly reduced amounts of local anesthetic compared to pectoral nerves block in combination with LIA, or only local infiltration anesthesia.

Keywords: *intravenous port system; oncology; pain; implantation; analgesia; PECS1; modified blockage; supraclavicular nerve; pectoralis nerves; ultrasound-guided; regional anesthesia*

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Read the full-text English version at www.reanimatology.com

Введение

Недавнее крупнейшее описательное исследование процедурной боли у взрослых онкологических больных показало, что более 50% этих пациентов испытывали умеренную или сильную боль во время процедур [1]. Имплантация внутривенной порт-системы является стандартной операцией в повседневной практике, которая в Российской Федерации, как правило, выполняется анестезиологом. Тем не менее, имеющиеся на сегодняшний день литературные фактические данные не позволяют рекомендовать периоперационную стратегию обезболивания для пациентов, нуждающихся в данной операции [2]. Местная инфильтрационная анестезия (МИА) является широко распространенным методом при операциях установки дренажей, кардиостимуляторов, внутривенных порт-систем [3, 4]. У онкологических пациентов, как правило, уже есть большой опыт инвазивных манипуляций, их часто беспокоит хронический болевой синдром, ассоциированный непосредственно с опухолью и/или как следствие проводимого ранее лечения. В результате чего, большинство из них испытывают тревогу и страх до начала процедуры [5].

Боль, возникающая во время процедур у онкологических пациентов, может быть мучительной как для пациента, так и для его семьи, а также лиц, осуществляющих уход. Кроме того, болезненные процедуры могут быть причиной развития или учащения приступов прорывной боли у пациентов, получающих анальгетическую терапию [6].

Ноцицептивная стимуляция, связанная с любыми видами инвазивных вмешательств у пациентов онкологического профиля, не может быть полностью заблокирована при использовании только местной анестезии [7]. По мнению М. Renzini и соавт. и Р. Sansone и соавт. [8–10], метод МИА недостаточен при формировании подкожного «кармана». К. Тахбро и соавт. [11] считают, что во время имплантации внутривенной порт-системы с использованием только местной анестезии четверть пациентов испытывает сильную боль и дискомфорт. D. Chang и соавт. отмечает, что комбинация МА с седацией также может оказаться недостаточной для пациентов с высоким уровнем тревоги и напряжения, а уровень напряженности часто недооценивается оператором [12].

М. Е. Инсе и соавт. [13] сообщают, что пациенты предъявляют жалобы на боль после им-

плантации порт-системы в течение последующих нескольких дней и большинству пациентов требуется назначение дополнительных анальгетиков [13]. Однако, по мнению М. Е. Ince и соавт. [13], значению послеоперационной анальгезии после имплантации порт-систем уделяется недостаточно внимания. N. Buayer и соавт. [14] отмечают, что инфильтрация местным анестетиком операционной раны не обеспечивает анальгезию в раннем послеоперационном периоде.

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

В настоящее время существуют различные техники регионарной анестезии, обеспечивающие более эффективную, по сравнению с МИА, периоперационную анальгезию [15–18]. Одним из недостатков МИА является необходимость применения относительно больших объемов местных анестетиков (до 30–40 мл [8]), что увеличивает риски системной токсичности.

В 2011 г. R. Blanco представил новый вид плоскостного блока — нейрофасциальную блокаду грудных нервов (БГН) — PECS (pectoralis nerve) [19]. При этом происходит блокада медиальных и латеральных грудных нервов, которые, хотя и считаются двигательными, имеют в своем составе как ноцицептивные, так и проприоцептивные волокна [20, 21]. Кроме того, по мнению F. Munshey и соавт. и P. Sansone и соавт., при данном виде обезболивания также блокируются межреберные нервы на уровне сегментов Th3–Th6 [9, 10]. Стоит упомянуть, что все двигательные нервы грудной клетки имеют в своем составе постганглионарные волокна от шейных и грудных ганглиев, которые могут быть дополнительными проводниками болевых импульсов, и участвовать в развитии послеоперационной нейропатической боли [22]. Применение БГН позволило, при относительно простой и безопасной технике исполнения, добиться качественного послеоперационного обезболивания при операциях на молочной железе. Другим методом регионарной анестезии, который возможно использовать при имплантации порт-систем, является селективная блокада надключичного нерва (СБНН) (supraclavicular nerve (SCN)). Впервые данная методика блокады под ультразвуковой навигацией была описана в 2011 г. J. Maubin и соавт. [23]. Цель данного метода — избежать дополнительной блокады диафрагмального нерва, что особенно актуально у пациентов с сопутствующей соматической патологией, а также в амбулаторной практике. Традиционно надключичный нерв блокировали за счет проксимального распространения раствора во время блокады плечевого сплетения

межлестничным доступом, при операциях на плече и ключице [24, 25], однако метод проксимальной компрессии не позволял надежно избежать сопутствующего блока диафрагмального нерва [26]. Известно, что селективная блокада надключичного нерва и верхнего ствола плечевого сплетения (SCUT-block) позволяет проводить операции на ключице без дополнительного обезболивания [27].

Научные исследования, сравнивающие инфильтрацию раны хирургом с какой-либо селективной блокадой кожного нерва, отсутствуют. Существует множество исследований, сравнивающих стандартную блокаду смешанных нервов с инфильтрацией раны и обнаруживающих превосходящую анальгезию блокады нервов [28–31].

Учитывая область сенсорной анестезии при селективной блокаде надключичного нерва, ее можно эффективно использовать как средство контроля боли в периоперационном периоде при имплантации внутривенных порт-систем (рис. 1).



Рис. 1. Область сенсорной анестезии при блокаде надключичного нерва.

Реакция на вредный стимул, такой как хирургическая операция, включает изменения продукции острофазовых белков печенью, таких как С-реактивный белок (СРБ) и различные цитокины, которые инициируют и/или поддерживают воспалительный процесс. Высокие концентрации провоспалительных цитокинов (преимущественно IL-6) и отсутствие компенсаторной экспрессии противовоспалительных цитокинов могут вызывать синдром системного воспалительного ответа у онкологических пациентов [32, 33].

Интерлейкин-1 β и интерлейкин-6 — провоспалительные цитокины, которые принимают участие в аутоиммунных реакциях, процессах воспаления и боли, а также играют важную роль в оценке острой фазы послеоперационного стресс-ответа [34–38]. По мнению K. Ren, а также R. Torges и Y. Q. Zhou и соавт., интерлейкин-1 β и интерлейкин-6 имеют критически важное значение в данных процессах [34, 35]. Данные цитокины также существенно влияют на индукцию и поддержание боли при развитии хронического болевого синдрома. Блокада синтеза этих интерлейкинов может оказывать анальгетический эффект [34–37]. Послеоперационная боль связана с воспалительной реакцией, снижение воспалительного ответа является важным фактором, определяющим как тяжесть острой боли, так и сохранение боли после операции [39].

Воспалительная боль — это комплексный клеточный ответ с развитием болезненного состояния гипералгезии в ответ на повреждение тканей и воспаление (например, послеоперационная боль, травма, ишемия, метаболическая дисфункция или инфекция) [40].

Трудность в выборе метода регионарной анестезии при имплантации внутривенной порт-системы заключается в том, что каждая из применяемых в настоящее время блокад, включая местную инфильтрационную анестезию, «закрывает» только одну часть операционного поля, оставляя другую вне области своего воздействия. J. Janc и соавт. в своем исследовании использовали модифицированную блокаду, комбинируя блокаду грудных нервов с местной анестезией, и показали преимущественный эффект такой комбинации [41].

Мы также использовали модифицированные варианты блокад, сочетая местную анестезию с регионарной. Обоснованием исследования явилось предположение, что регионарные методы анестезии обеспечивают меньшую реакцию на операционный стресс вследствие более выраженного анальгетического потенциала и снижают потребность в послеоперационной анальгезии.

Цель исследования — улучшение качества периоперационной анальгезии при установке постоянных внутривенных порт-систем.

Материал и методы

В проспективное рандомизированное одностороннее слепое исследование включили 93 пациентов в возрасте от 31 до 73 лет (средний возраст — 59,5 лет), с оценкой по ASA III–IV [42]. Пациентам имплантировали внутривенную порт-систему Power Port™ isp M.R.I.™ Implantable Port, для УЗИ-навигации использовали аппарат Mindray DC-N6 с линейным датчиком L12-4 (3–13 Мгц).

Исследование было одобрено этическим комитетом СГМУ г. Архангельск №04/10-19 от 30.10.2019 г.

Критериями включения в исследование являлись:

1. Наличие показаний к установке порт-системы.
2. Отсутствие болевого синдрома.
3. Отсутствие психических нарушений.
4. Возраст старше 18 лет.
5. Отсутствие коагулопатии или системной антикоагулянтной терапии.

6. Отсутствие изменений тканей в месте имплантации порт-системы (осложнения после проведения лучевой терапии (лучевой дерматит, очаги инфекции, анатомическая деформации и т. д.)).

7. Отсутствие аллергии на местные анестетики.

Критерии исключения:

1. Отказ пациента от участия в исследовании.
2. Возникновение боли, связанной с основным заболеванием или лечением, непосредственно перед имплантацией порт-системы и в процессе исследования.
3. Сопутствующее иммунологическое заболевание, требующее приема системных иммуномодулирующих препаратов.
4. Ежедневное употребление НПВП.
5. Несоответствие критериям включения.

В зависимости от вида регионарной анестезии сформировали три группы по 31 пациенту каждая. 1-я группа — установку порт-системы производили под местной инфильтрационной анестезией (МИА) методом «ползучего инфильтрата» раствором ропивакаина 0,5% — 35 \pm 5 мл. Во 2-й группе использовали местную анестезию в сочетании с нейрофасциальной блокадой грудных нервов (БГН) под ультразвуковым контролем. Правильное межфасциальное распространение местного анестетика подтверждали визуализацией гидродиссекции фасциальных листов между грудными мышцами [19] (рис. 3). Использовали 0,5% раствор ропивакаина объемом 0,2 мл/кг + местную анестезию 0,5% раствором ропивакаина (20 \pm 5 мл). В 3-й группе использовали селективную блокаду надключичного нерва (СБНН) под контролем ультразвука, (0,5% раствор ропивакаина, 2 мл), с дополнительной местной инфильтрационной анестезией по дерматомам вентральных ветвей Th1–3 0,5% раствором ропивакаина (10 \pm 5 мл). [23], (рис. 4).

Послеоперационную анальгезию во всех группах проводили ибупрофеном 400 мг трижды в сутки.

Порт-систему устанавливали под кожу в подключичной области на уровне 2–3 ребра. Для успешной имплантации венозной порт-системы применяли чрезкожную катетеризацию верхней полой вены, для катетеризации использовали подключичную вену, катетеризацию осуществляли под контролем ультразвука. После установки катетера создавали подкожный «карман», катетер соединяли с портом. Далее порт устанавливали в «карман» с фиксацией отдельными швами, ушивали кожный разрез.

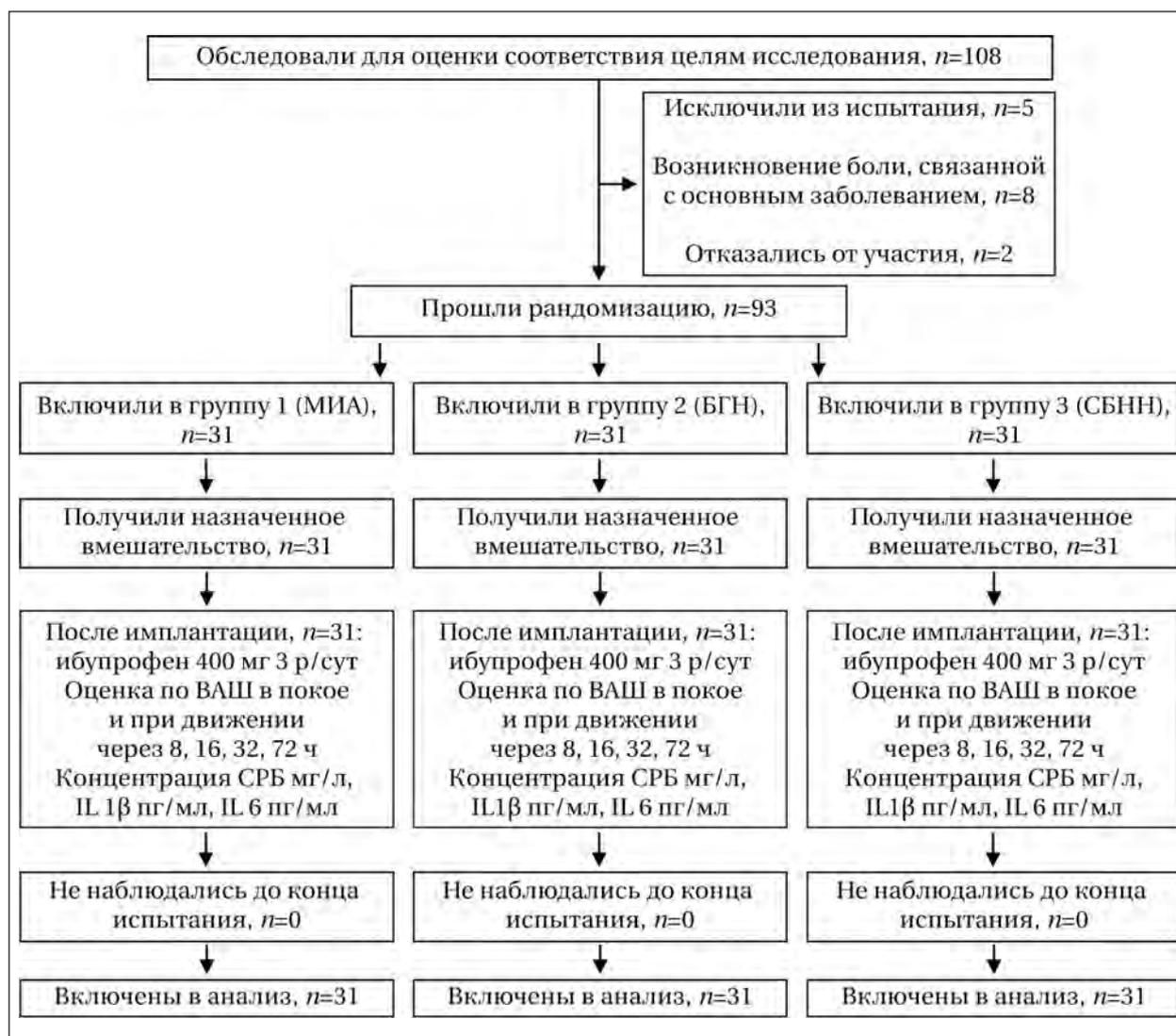


Рис. 2. Схема исследования.

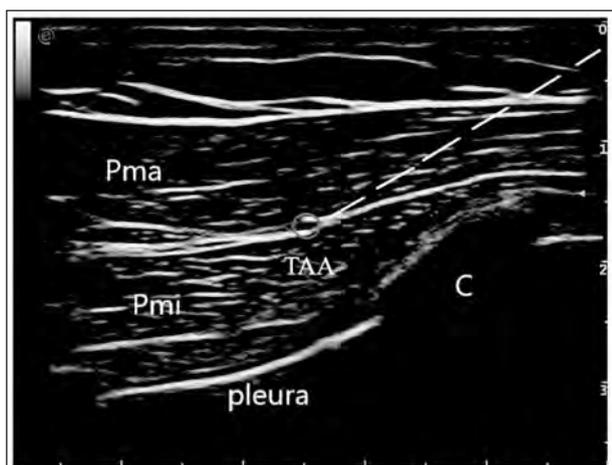


Рис. 3. Блокада грудных нервов.

Примечание. Pma (pectoralis major) — большая грудная мышца; TAA (thoracoacromial artery) — торакоакромиальная артерия; Pmi (pectoralis minor) — малая грудная мышца; IC (pleura) — плевро; C (costa) — ребро; пунктирная линия — направление движения иглы.

Внутривенную порт-систему имплантировали пациенту обоего пола, средний возраст — 59,3 года, по ASA — III/IV, с различной локализацией опухолевого процесса (табл. 1, 2). Основным показанием к имплантации было проведение химиотерапии.

В послеоперационном периоде болевой синдром оценивали по визуально-аналоговой шкале (ВАШ) в покое и при движении через 8, 16, 32 и 72 ч после установки порт-системы. Для оценки воспалительного ответа определяли динамику СРБ, интерлейкина-1β (IL-1β), интерлейкина-6 (IL-6) до процедуры, через 24 и 72 ч после операции. Использовали полуавтоматический анализатор — ИФА Ридере «Anthos 2020» производства Швеции и наборы реактивов производства фирмы Вектор-Бест.

Мощность исследования анализировали с использованием программы G*Power 3.1.9.7. с учетом числа пациентов ($n=93$), включенных в исследование для проведения сравнения трех групп. Размер эффекта (effect size, ES) составил 0,4, что соответствовало большому влиянию на основании критериев Cohen'a,

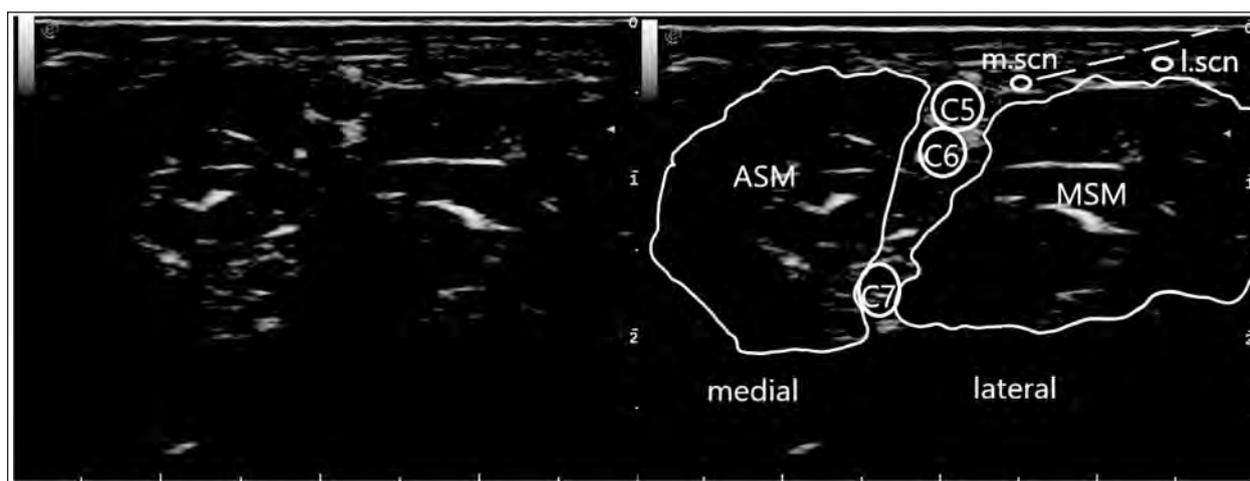


Рис. 4. Селективная блокада надключичного нерва.

Примечание. ASM (anterior scalenus muscle) — передняя лестничная мышца; MSM (middle scalenus muscle) — средняя лестничная мышца; m.scn (medial supraclavicular nerve) — медиальная ветвь надключичного нерва; l.scn (lateral supraclavicular nerve) — латеральная ветвь надключичного нерва; C5–C7 (cervical nerve roots) — шейные нервные корешки.

Таблица 1. Характеристика пациентов, *Me, (Percentile 25; 75).

Показатели	Значения показателей в группах			p
	1 (МИА), n=31	2 (БГН), n=31	3 (СБНН), n=31	
Возраст, лет*	60 (53; 64)	63 (57; 68)	63 (54; 69)	0,267
ASA, баллы*	3 (3; 4)	4 (3; 4)	3 (3; 4)	0,216
Пол, абс./%				
мужчины	18/58	16/51,6	16/51,6	
женщины	13/42	15/48,4	15/48,4	

Таблица 2. Локализация опухолевого процесса.

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

с $\alpha=0,05$ и размером выборки по 31 пациенту в каждой группе. Апостериорный анализ мощности $(1-\beta)$ составил 0,93.

Для статистического анализа данных использовали пакет прикладных программ IBM SPSS Statistics (версия 26.0). Нормальность распределения количественных признаков определяли с помощью критерия Шапиро–Уилка. Описание количественных данных осуществляли с помощью медианы (Me) и квартилей. При нормальном распределении данных для сравнения групп использовали метод ANOVA (однофакторный дисперсионный анализ) с поправкой Бонферони. При распределении отличным от нормального использовали непараметрический аналог — критерий Краскела–Уоллиса, для попарного апостериорного сравнения использовали метод Манна–Уитни. Сравнили показатели в группах 1 (МИА), 2 (БГН) и 3 (СБНН), при получении статистической значимости проводили попарное сравне-

ние показателей в группах 1 и 2, 1 и 3, 2 и 3, соответственно. Связь между явлениями оценивали количественно с помощью коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Критическое значение уровня статистической значимости при проверке нулевых гипотез принимали равным 0,05.

Результаты

Расход местного анестетика (0,5% раствор ропивакаина гидрохлорида) в группе 1 (МИА) составил 150 мг, дополнительно МИА Me (pro 25; 75) 25 (18,7; 31,2) мг, в группе 2 (БГН) — 75 мг, дополнительно МИА 95 (90,5; 105,5) мг, в группе 3 (СБНН) — 10 мг, дополнительно МИА 20 (15; 39,8) мг.

В группе 1 (МИА) показатель послеоперационной боли по ВАШ в покое и при движении значительно превышал тот же показатель в группах 2 (БГН) и 3 (СБНН) на всех этапах исследования, т. е. через 8, 16, 36 и 72 ч после имплантации порт-системы ($p<0,001$). Значимых различий интенсивности боли в покое и при движении между группами 2 (БГН) и 3 (СБНН) в те же сроки не отметили (рис. 5).

Согласно схеме исследования, после имплантации порт-системы всем пациентам назначали ибупрофен в дозе 1200 мг/сут, далее проводили учет в потребности назначенного препарата во всех группах. Потребность в ибупрофене составила в группе МИА Me (pro 25;

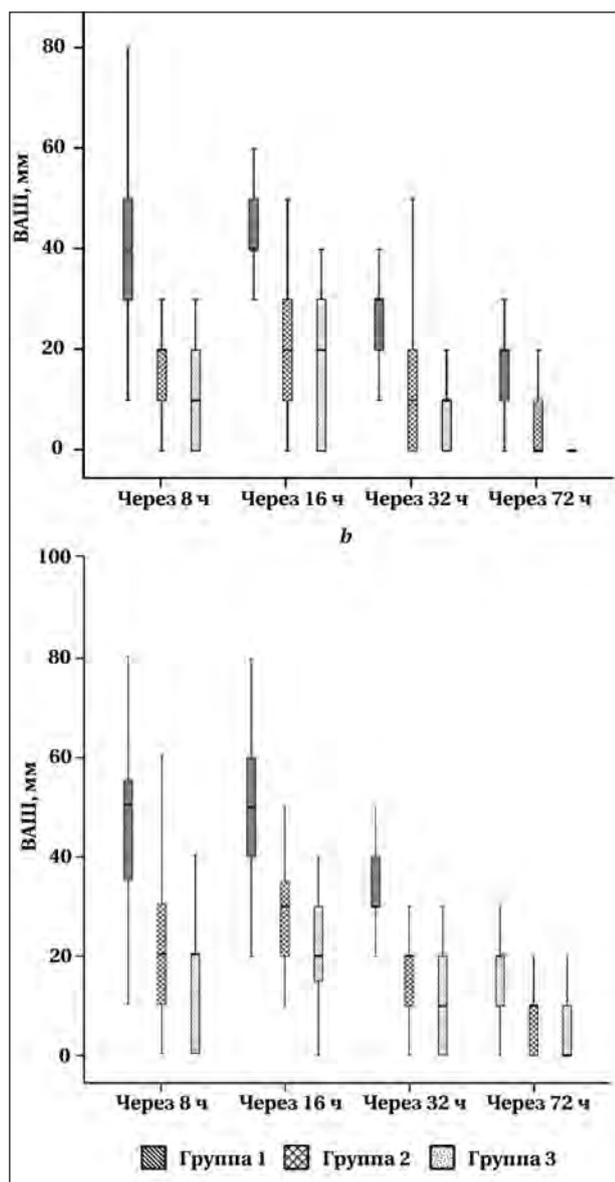


Рис. 5. Диаграмма boxplot («ящик с усами») интенсивности боли по ВАШ в покое (а) и при движении (b).
Примечание. Применяли критерий Манна–Уитни.

75) — 1200 мг (1200; 1200) в течение 3-х сут, в группе БГН — 800 мг (400; 800) и в группе СБНН — 400 мг (0; 400) в течение одних суток. Большая потребность в ибупрофене в группе МИА ($p=0,001$) была связана с сохранявшейся интенсивностью боли, выше 30 мм по ВАШ через 48 ч после имплантации порт-системы.

Исходно концентрация СРБ в группах не различалась.

В группе МИА рост СРБ через сутки после установки порт-системы был значительно выше, чем в группах БГН и СБНН ($p<0,001$) (рис. 6, а). На 3-и сут статистически значимые различия концентрации СРБ между указанными группами сохранялись ($p=0,004$). Обращает внимание, что концентрация СРБ в группе МИА значимо превышала референсные значения ($8,05\pm 2,97$ мг/л)

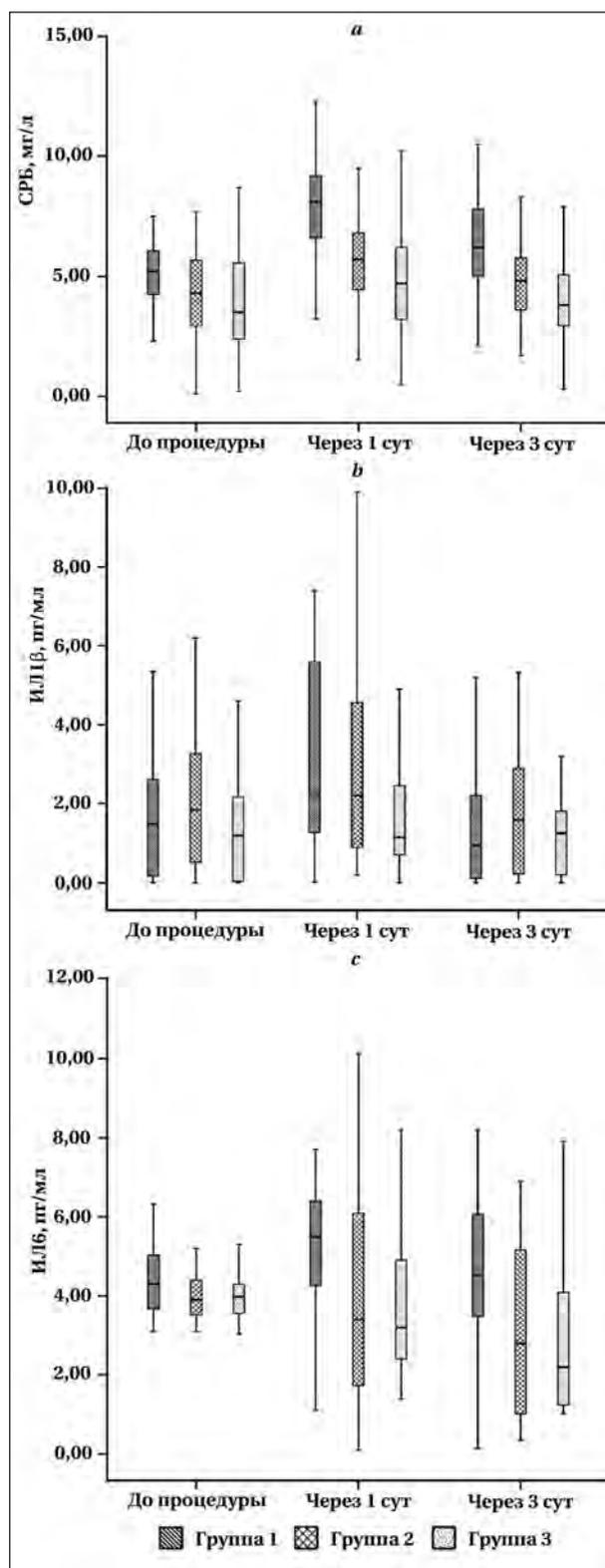


Рис. 6. Межгрупповое сравнение концентраций СРБ (а) и интерлейкинов (b, c) на этапах исследования.
Примечание. а — применяли тест ANOVA, с поправкой Бонферони; b, c — применяли критерий Краскела–Уоллиса.

в первые сутки после операции, в отличие от групп БГН и СБНН ($5,45\pm 2,16$ и $4,97\pm 2,59$ соответственно). В группах БГН и СБНН повышение

Табл. 3. Результаты попарного сравнения концентрации СРБ (мг/л).

Период	Группа/группа сравнения, РС/СО			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	1 (МИА)/2 (БГН)	1 (МИА)/3 (СБНН)	2 (БГН)/3 (СБНН)			
	СРБ					
До процедуры	0,77/0,47	1,02/0,47	0,25/0,47	0,329	0,103	1,00
Через 1 сут	2,6/0,66	3,08/0,66	0,48/0,66	0,0001	0,001	1,00
Через 3-е сут	1,16/0,59	2,03/0,59	0,87/0,59	0,152	0,003	0,43

Примечание. Использовали апостериорные сравнения с поправкой Бонферони ($p < 0,05$). РС — разница средних; СО — стандартная ошибка.

Табл. 4. Динамика концентрации ИЛ-1 β и ИЛ-6, Me (Percentile 25; 75).

Период	Концентрация интерлейкинов (пг/мл) в группах			P_{1-2}	P_{1-3}	P_{2-3}
	1 (МИА), $n=31$	2 (БГН), $n=31$	3 (СБНН), $n=31$			
	ИЛ-1 β					
До процедуры	1,3 (0,15; 2,62)	1,6 (0,36; 3,09)	1,15 (0,04; 2,32)	0,367	0,397	0,076
Через 1 сут	2,1 (1,04; 5,8)	1,9 (0,9; 4,02)	1,14 (0,51; 2,64)	0,573	0,011	0,03
Через 3-е сут	0,93 (0,09; 2,33)	1,57 (0,18; 2,5)	1,23 (0,12; 1,88)	0,345	0,866	0,172
	ИЛ-6					
До процедуры	4,3 (3,65; 5,1)	3,9 (3,5; 4,45)	3,98 (3,5; 4,3)	0,054	0,106	0,805
Через 1 сут	5,5 (4,25; 6,5)	3,4 (1,5; 6,25)	3,2 (2,32; 5,3)	0,019	0,002	0,751
Через 3-е сут	4,54 (3,44; 6,1)	2,8 (1,0; 5,21)	2,2 (1,24; 4,1)	0,05	0,015	0,899

Примечание. Применяли критерий Манна-Уитни.

СРБ через сутки после операции не было статистически значимым. У 8 пациентов в группе МИА концентрация СРБ превышала 10 мг/л, что свидетельствовало о клинически значимом воспалении [43].

Статистически значимых различий концентраций СРБ в группах БГН и СБНН не выявили ($p \geq 0,05$), что свидетельствовало о сходном влиянии данных регионарных методов на воспалительный стресс-ответ (табл. 3).

При исходной оценке концентрации интерлейкина-1 β в группах статистически значимых отличий не выявили.

Через сутки после операции концентрация интерлейкина-1 β в группах 1 (МИА) и 2 (БГН) была ниже, чем в группе 3 (СБНН) — 2,1 (1,04; 5,8) и 1,9 (0,9; 4,02) в сравнении с 1,14 (0,51; 2,64) ($p < 0,05$), соответственно (табл. 4). Различия этого показателя между группами на 3-и сут отсутствовали (рис. 6, *b*).

Значимость различий ИЛ-1 β между группами 1 (МИА) и 2 (БГН) в каждом контрольном периоде не обнаружили ($p > 0,05$).

Исходно концентрация ИЛ-6 в группах исследования не различалась и превышала референсные значения, что было обусловлено наличием у пациентов тяжелой онкологической патологии. Выявили существенные различия концентрации ИЛ-6 в группах 1 (МИА) и 2 (БГН) через сутки после операции — 5,5 (4,25; 6,5) и 3,2 (2,32; 5,3) пг/мл, соответственно, а также на 3-и сут — 4,54 (3,44; 6,1) и 2,2 (1,24; 4,1) пг/мл ($p < 0,05$) (рис. 6, *c*). Наиболее статистически значимые различия концентраций интерлейкина-6 через сутки и через трое суток после операции регистрировали между группами МИА и СБНН — 5,5 (4,25; 6,5) и 4,54 (3,44; 6,1) против 3,2 (2,32; 5,3) и 2,2 (1,24; 4,1), соответственно (табл. 4).

Статистически значимых различий этого показателя между группами БГН и СБНН не выявили. Представляет интерес тот факт, что в группе, где использовали регионарную блокаду надключичного нерва концентрация ИЛ-6 снизилась в 2 раза на 3-и сут после имплантации порт-системы, по сравнению с исходными значениями (табл. 4).

Обнаружили статистически значимую корреляцию между выраженностью боли по ВАШ и концентрацией провоспалительных цитокинов на всех этапах исследования. Между разницей концентраций ИЛ-6 в 1-е сут после операции и до операции, а также ИЛ-6 в первые сутки после операции, и выраженностью боли по ВАШ отметили наиболее заметную положительную корреляцию через 72 ч: $\rho = 0,511$ ($p < 0,001$) и $\rho = 0,542$ ($p < 0,001$), соответственно (рис. 7).

Обсуждение

Выбирая метод регионарной анестезии при имплантации внутривенной порт-системы, следует учитывать особенности иннервации передней поверхности грудной стенки до 3-го ребра как наиболее распространенного места имплантации. Данная область чаще всего используется для формирования «кармана» и непосредственного погружения приемной камеры порта [44].

Роль блокады кожных нервов при регионарной анестезии часто недооценивается. Такие блокады реже выполняются или добавляются к обычным блокадам нервов. Кожные нервы участвуют в формировании острой послеоперационной боли, но они также являются наиболее частой причиной послеоперационной хронической нейропатической боли [45].

С учетом полученных данных оценки боли по ВАШ в группах исследования, наибольшей

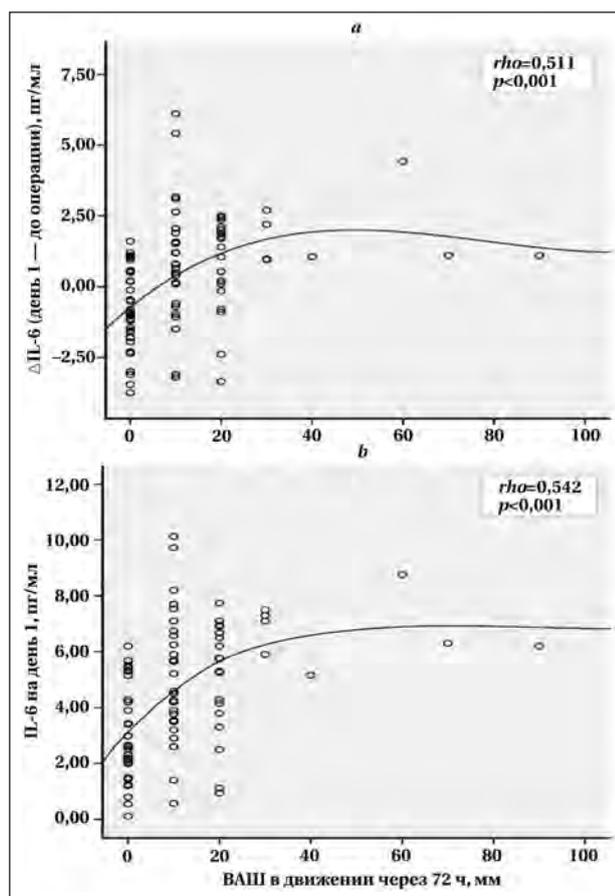


Рис. 7. Корреляция выраженности боли по ВАШ в движении через 72 ч с концентрацией ИЛ-6.

Примечание. Корреляция: *a* — с разницей концентрации ИЛ-6 в 1-е сут после операции (день 1) и до операции с.; *b* — с концентрацией ИЛ-6 в 1-е сут после операции.

анальгетической эффективностью при имплантации внутривенных порт-систем обладает СБНН, по сравнению с МИА и БГН. Преимущества блокады грудных нервов над местной анестезией при имплантации внутривенных порт-систем показаны в нескольких исследованиях [13, 41]. В приведенном исследовании блокада грудных нервов (БГН) также обладала достаточно выраженным анальгетическим потенциалом, сравнимым с таковым при селективной блокаде надключичного нерва (СБНН). Тем не менее, именно СБНН позволила значительно снизить используемую дозу местного анестетика и максимально уменьшить послеоперационный стресс-ответ.

По мнению T. D. Nielsen из больницы Орхусского университета (Дания), «Вопрос о том, должна ли блокада кожных нервов иметь значение для регионарного анестезиолога в отношении острой послеоперационной боли, зависит от цели лечения этой боли. Если будущими приоритетами являются усовершенствования безопиоидных, безболезненных, быстрых процедур, то знания о блокаде кожных нервов являются неизбежной частью этого

уравнения» [45]. Выполненное исследование подтверждает данный тезис и показывает также, что использование регионарных методов анестезии снижает потребность в послеоперационном обезболивании. Это согласуется с данными других авторов [41].

Известно, что применение регионарной анестезии снижает воспалительный ответ, индуцированный при операциях у онкологических пациентов [46, 47]. При использовании местной анестезии при имплантации внутривенной порт-системы получили значимый послеоперационный стресс-ответ в первые сутки после имплантации. Концентрации СРБ и интерлейкина-6 значительно выходили за пределы референсных значений и не снижались до предоперационных значений даже на третьи сутки после операции только в группе местной анестезии. Полученные данные согласуются с утверждением, что СРБ представляет собой белок-реагент острой фазы, который в первую очередь индуцируется действием ИЛ-6 на ген, ответственный за транскрипцию СРБ в острой фазе воспалительного/инфекционного процесса [43].

Как сообщается, СРБ и ИЛ-6 имеют самую сильную корреляцию с выраженностью хирургической травмы, хотя СРБ, возможно, является наиболее клинически полезным из них [48]. Можно сделать вывод, что даже малоинвазивные вмешательства у онкологических пациентов могут быть причиной значительного воспалительного ответа, когда используется только местная анестезия.

Через сутки после операции под местной анестезией отметили рост концентрации интерлейкина-1 β , в сравнении с группой, где использовали селективную блокаду надключичного нервов в сочетании с местной анестезией. Интерлейкин-1 β , полипептид с массой 17,5 кДа, как полагают, играет важную роль в модуляции возбудимости нейронов в периферической и центральной нервной системы. Помимо иммунорегуляторного эффекта, ИЛ-1 β представляет особый интерес в плане связи с развитием стойкой боли, в том числе при травме периферических тканей (воспалительная боль) и нервов (нейропатическая боль) [49].

При остром иммунном ответе, в первую очередь, секретируются цитокин фактор некроза опухоли-альфа (TNF- α) и интерлейкин (ИЛ)-1 β . Они вызывают вторичный иммунный ответ, при котором высвобождается ИЛ-6 [50]. Учитывая связь ИЛ-1 β и ИЛ-6 с воспалительной и нейропатической болью, полученные данные отражают как превосходящий анальгетический эффект блокады кожных нервов, так и наибольшую ноцицептивную стимуляцию при использовании только местной анестезии.

Выявили корреляционную зависимость между интенсивностью боли и экспрессией провоспалительных цитокинов и СРБ. В исследовании К. Атапо и соавт. также сообщается о прямой взаимосвязи СРБ с показателями боли по цифровой рейтинговой шкале. Кроме того, сывороточные концентрации СРБ были идентифицированы как «суррогат» системного воспаления, связанный с выживаемостью, повседневной деятельностью, физическими и психологическими симптомами [51].

Установили, что использование регионарной анестезии снижает воспалительный ответ, в группе блокады кожного нерва концентрация IL-6 снизилась в 2 раза на 3-и сут, по сравнению с исходной. О. Pérez-González и соавт. сообщают, что регионарная анестезия в хирургии рака молочной железы связана с более низким уровнем воспаления и лучшим иммунным ответом по сравнению с общей анестезией и анальгезией на основе опиоидов [52].

В недавнем обзоре, посвященном периоперационной анестезиологической тактике в онкологии, авторы делают вывод, что регионарную анестезию можно рассматривать как метод потенциального снижения реакции на хирургический стресс, улучшения контроля боли и уменьшения числа послеоперационных осложнений, что является значительным преимуществом у онкологических пациентов [53].

В настоящее время растет интерес к тому, как периоперационные стратегии могут изменить онкологический исход. Литературные данные последних лет свидетельствуют, что регионарная анестезия может увеличивать безрецидивную выживаемость у онкологических паци-

ентов, что явилось причиной рождения новой специальности — онкоанестезиология [54]. Профессор анестезиологии М. Thomas из Регионального онкологического центра Индии утверждает, что «анестезиологическая стратегия может иметь значительные онкологические последствия и является квантовым скачком вперед» [54]. Выполненное исследование также подчеркивает важность данного утверждения.

Заключение

Имплантация внутривенной порт-системы под местной анестезией вызывает значимый воспалительный стресс-ответ на операционную травму (через сутки СРБ=8,05 мг/л, IL-6=5,5 пг/мл, IL-1β=2,1 пг/мл), при этом использование местной анестезии не обеспечивает достаточный анальгетический эффект после имплантации у онкологических пациентов.

Использование методов регионарной анестезии под контролем ультразвука позволяет добиться значимого уменьшения послеоперационной боли, потребности в дополнительной послеоперационной анальгезии, а также нивелировать воспалительный стресс-ответ после имплантации внутривенной порт-системы.

Селективная блокада надключичного нерва при имплантации внутривенной порт-системы обладает наибольшим анальгетическим потенциалом и требует значительно меньшего количества местного анестетика (10 мг дополнительно МИА 20 (15; 39,8) мг) в сравнении с местной инфльтрационной анестезией (150 мг, дополнительно МИА 25 (18,7; 31,2) мг) и блокадой грудных нервов (75 мг, дополнительно МИА 95 (90,5; 105,5) мг).

Литература

1. Portnow J., Lim C., Grossman S.A. Assessment of pain caused by invasive procedures in cancer patients. *J Natl Compr Canc Netw*. 2003; 1 (3): 435-439. DOI: 10.6004/jnccn.2003.0037. PMID: 19761075
2. Seifert S., Taxbro K., Hammarskjöld F. Patient-controlled sedation in port implantation (PACSPI 1) — a feasibility trial. *Elsevier*. 2022; 3: 100026. DOI: 10.1016/j.bjao.2022.100026
3. Byager N., Hansen M.S., Mathiesen O., Dahl J.B. The analgesic effect of wound infiltration with local anaesthetics after breast surgery: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58 (4): 402-410. DOI: 10.1111/aas.12287. PMID: 24617619
4. Kaya E., Südkamp H., Lortz J., Rassaf T., Jánosi R.A. Feasibility and safety of using local anaesthesia with conscious sedation during complex cardiac implantable electronic device procedures. *Sci Rep*. 2018; 8 (1): 7103. DOI: 10.1038/s41598-018-25457-x. PMID: 29740019
5. Akelma H. Salyk F., Býçak M., Erbatır M.E. Local anesthesia for port catheter placement in oncology patients: an alternative to landmark technique using ultrasound-guided superficial cervical plexus block — a prospective randomized study. *J Oncol*. 2019; 2585748. DOI: 10.1155/2019/2585748. PMID: 31467534
6. Vellucci R., Mediatı R.D., Gasperoni S., Mammucari M., Marinangeli F., Romualdi P. Assessment and treatment of breakthrough cancer pain: from theory to clinical practice. *J Pain Res*. 2017; 10: 2147-2155. DOI: 10.2147/JPR.S135807. PMID: 29066928
7. Bozyel S., Yahnyz A., Aksu T., Guler T.E., Genez S. Ultrasound-guided combined pectoral nerve block and axillary venipuncture for implantation of cardiac implantable electronic devices. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2019; 42 (7): 1026-1031. DOI: 10.1111/pace.13725. PMID: 31106438
8. Renzini M., Ripani U., Golia L., Nisi F., Gori F. Pectoralis (PecS) block 1 for port-a-cath removal and central venous catheter (CVC) replacement. *Med Glas (Zenica)*. 2020; 17 (2): 352-355. DOI: 10.17392/1158-20. PMID: 32253905
9. Munshey F., Ramamurthi R.J., Tsui B. Early experience with PECS 1 block for Port-a-Cath insertion or removal in children at a single institution. *J Clin Anesth*. 2018; 49: 63-64. DOI: 10.1016/j.jclinane.2018.06.010. PMID: 29894919
10. Sansone P., Pace M.C., Passavanti M.B., Pota V., Colella U., Aurilio C. Epidemiology and incidence of acute and chronic post-surgical pain. *Ann Ital Chir*. 2015; 86 (4): 285-292. PMID: 26343897
11. Taxbro K., Hammarskjöld F., Thelin B., Lewin F., Hagman H., Hanberger H. et al. Clinical impact of peripherally inserted central catheters vs implanted port catheters in patients with cancer: an open-label, randomised, two-centre trial. *Br J Anaesth*. 2019; 122 (6): 734-741. DOI: 10.1016/j.bja.2019.01.038. PMID: 31005243
12. Chang D.-H., Hiss S., Herich L., Becker I., Mammadov K., Franke M., Mpsaris A. et al. Implantation of venous access devices under local anesthesia: patients' satisfaction with oral lorazepam. *Patient Prefer Adherence*. 2015; 9: 943-949. DOI: 10.2147/PPA.S80330. PMID: 26185424
13. Ince M.E., Sir E., Eksert S., Ors N., Ozkan G. Analgesic effectiveness of ultrasound-guided Pecs II block in central venous port catheter implantation. *J Pain Res*. 2020; 13: 1185-1191. DOI: 10.2147/JPR.S258692. PMID: 32547181
14. Byager N., Hansen M.S., Mathiesen O., Dahl J.B. The analgesic effect of wound infiltration with local anaesthetics after breast surgery: a qualitative systematic review. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014; 58 (4): 402-410. DOI: 10.1111/aas.12287. PMID: 24617619
15. Cassi L.C., Biffoli F., Francesconi D., Petrella G., Buonomo O. Anesthesia and analgesia in breast surgery: the benefits of peripheral nerve block. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2017; 21 (6): 1341-1345. PMID: 28387892
16. Woodworth G.E., Ivie R.M.J., Nelson S.M., Walker C.M., Maniker R.B. Perioperative breast analgesia: a qualitative review of anatomy

- and regional techniques. *Reg Anesth Pain Med.* 2017; 42 (5): 609–631. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000641. PMID: 28820803
17. Oksuz G., Bilgen F., Arslan M., Duman Y., Urfalyoglu A., Bilal B. Ultrasound-guided bilateral erector spinae block versus tumescent anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing reduction mammoplasty: a randomized controlled study. *Aesthetic Plast Surg.* 2019; 43 (2): 291–296. DOI: 10.1007/s00266-018-1286-8. PMID: 30535555
 18. Sato M., Shirakami G., Fukuda K. Comparison of general anesthesia and monitored anesthesia care in patients undergoing breast cancer surgery using a combination of ultrasound-guided thoracic paravertebral block and local infiltration anesthesia: a retrospective study. *J Anesth.* 2016; 30 (2): 244–251. DOI: 10.1007/s00540-015-2111-z. PMID: 26661141
 19. Blanco R. The 'pecs block': A novel technique for providing analgesia after breast surgery. *Anaesthesia.* 2011; 66 (9): 847–8. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2011.06838.x. PMID: 21831090
 20. Mense S. Nociception from skeletal muscle in relation to clinical muscle pain. *Pain.* 1993; 54 (3): 241–289. DOI: 10.1016/0304-3959(93)90027-M. PMID: 8233542
 21. Porzionato A., Macchi V., Stecco C., Loukas M., Tubbs R.S., De Caro R. Surgical anatomy of the pectoral nerves and the pectoral musculature. *Clin Anat.* 2012; 25 (5) 559–575. DOI: 10.1002/ca.21301. PMID: 22125052
 22. Wallace A.M., Wallace M.S. Postmastectomy and postthoracotomy pain. *Anesthesiol Clin North Am.* 1997; 15: 353–370. DOI: 10.106/S0889-8537 (05)70338-2
 23. Maybin J., Townsley P., Bedforth N., Allan A. Ultrasound guided supraclavicular nerve blockade: first technical description and the relevance for shoulder surgery under regional anaesthesia. *Anaesthesia.* 2011; 66 (11): 1053–1055. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2011.06907.x. PMID: 22004208
 24. Russon K., Pickworth T., Harrop-Griffiths W. Upper limb blocks. *Anaesthesia.* 2010; 65 Suppl. 1: 48–56. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2010.06277.x. PMID: 20377546
 25. Vester-Andersen T., Christiansen C., Hansen A., Sorensen M., Meisler C. Interscalene brachial plexus block: area of analgesia, complications and blood concentrations of local anesthetics. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1981; 25 (2): 81–84. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1981.tb01612.x. PMID: 7324828
 26. Urmei W.F., Grossi P., Sharrock N.E., Stanton J., Gloegleer P.J. Digital pressure during interscalene block is clinically ineffective in preventing anesthetic spread to the cervical plexus. *Anesth Analg.* 1996; 83 (2): 366–370. DOI: 10.1097/0000539-199608000-00028. PMID: 8694320
 27. Sivashanmugam T., Areti A., Selvam E., Diwan S., Pandian A. Selective blockade of supraclavicular nerves and upper trunk of brachial plexus «The SCUT block» towards a site-specific regional anaesthesia strategy for clavicle surgeries — a descriptive study. *Indian J Anaesth.* 2021; 65 (9): 656–661. DOI: 10.4103/ija.ija_255_21. PMID: 34764500
 28. Wang Q., Zhang G., Wei S., He Z., Sun L., Zheng H. Comparison of the effects of ultrasound-guided erector spinae plane block and wound infiltration on perioperative opioid consumption and postoperative pain in thoracotomy. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2019; 29 (12): 1138–1143. DOI: 10.29271/jcsp.2019.12.1138. PMID: 31839083
 29. Jeske H.C., Kralinger F., Wambacher M., Perwanger F., Schoepf R., Oberladstaetter J., Krappinger D. et al. A randomized study of the effectiveness of supracapular nerve block in patient satisfaction and outcome after arthroscopic subacromial decompression. *Arthroscopy.* 2011; 27 (10): 1323–1328. DOI: 10.1016/j.arthro.2011.05.016. PMID: 21868190
 30. Hadzic A., Williams B.A., Karaca P.E., Hobeika P., Unis G., Dermksian G., Yufa M. et al. For outpatient rotator cuff surgery, nerve block anesthesia provides superior same-day recovery over general anesthesia. *Anesthesiology.* 2005; 102 (5): 1001–1007. DOI: 10.1097/0000542-200505000-00020. PMID: 15851888
 31. Terkawi A.S., Mauridis D., Sessler D.I., Nunemaker M.S., Doais K.S., Terkawi R.S., Terkawi Y.S. et al. Pain management modalities after total knee arthroplasty: a network meta-analysis of 170 randomized controlled trials. *Anesthesiology.* 2017; 126 (5): 923–937. DOI: 10.1097/ALN.0000000000001607. PMID: 28288050
 32. Novitsky Y.W., Litwin D.E., Callery M.P. The net immunologic advantage of laparoscopic surgery. *Surg Endosc.* 2004; 18 (10): 1411–1419. DOI: 10.1007/s00464-003-8275-x
 33. Smajic J., Tupkovic L.R., Husic S., Avdagic S.S., Hodzic S., Imamovic S. Systemic inflammatory response syndrome in surgical patients. *Med Arch.* 2018; 72 (2): 116–119. DOI: 10.5455/medarh.2018.72.116-119. PMID: 29736100
 34. Ren K., Torres R. Role of interleukin-1 β during pain and inflammation. *Brain Res Rev.* 2009; 60 (1): 57–64. DOI: 10.1016/j.brainresrev.2008.12.020. PMID: 19166877
 35. Zhou Y.Q., Liu Z., Liu Z.-H., Chen S.-P., Li M., Shahveranov A., Ye D.-W. et al. Interleukin-6: an emerging regulator of pathological pain. *J Neuroinflammation.* 2016; 13 (1): 141. DOI: 10.1186/s12974-016-0607-6. PMID: 27267059
 36. Dos Santos G.G., Delay L., Yaksh T. L., Corr M. Neuraxial cytokines in pain states. *Front Immunol.* 2020; 10: 3061. DOI: 10.3389/fimmu.2019.03061. PMID: 32047493
 37. Zhang J.-M., An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin.* 2007; 45 (2): 27–37. DOI: 10.1097/AIA.0b013e318034194e. PMID: 17426506
 38. Marsland A.L., Walsh C., Lockwood K., John-Henderson N.A. The effects of acute psychological stress on circulating and stimulated inflammatory markers: a systematic review and meta-analysis. *Brain Behav Immun.* 2017; 64: 208–219. DOI: 10.1016/j.bbi.2017.01.011. PMID: 28089638
 39. Bugada D., Lavand'homme P., Ambrosoli A.L., Cappelleri G., Saccani Jotti G.M., Meschi T., Fanelli G. et al. Effect of preoperative inflammatory status and comorbidities on pain resolution and persistent postsurgical pain after inguinal hernia repair. *Mediators Inflamm.* 2016; 2016: 5830347. DOI: 10.1155/2016/5830347. PMID: 27051077
 40. Guan Z., Hellman J., Schumacher M. Contemporary views on inflammatory pain mechanisms: TRP over innate and microglial pathways. *F1000Res.* 2016; 5: F1000 Faculty Rev-2425. DOI: 10.12688/f1000research.8710.1. PMID: 27781082
 41. Janc J., Szamborski M., Milnerowicz A., Eysenko L., Leśnik P. Evaluation of the effectiveness of modified pectoral nerve blocks type II (PECS II) for vascular access port implantation using cephalic vein venesection. *J Clin Med.* 2021; 10 (24): 5759. DOI: 10.3390/jcm10245759. PMID: 34945054
 42. ASA physical status classification system. <https://www.asahq.org/standards-and-guidelines/asa-physical-status-classification-system>
 43. Nehring S.M., Goyal A., Patel B.C. C reactive protein. [updated 2022 Jul 18]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK441843/>
 44. Zerati A.E., Wolosker N., de Luccia N., Puech-Leão P. Cateteres venosos totalmente implantáveis: histórico, técnica de implante e complicações [Portuguese]. *J Vasc Bras.* 2017; 16 (2): 128–139. DOI: 10.1590/1677-5449.008216. PMID: 29930637
 45. Nielsen T.D. Relevance of cutaneous nerve blocks. *Regional Anesthesia & Pain Medicine* 2022; 47: A15-A16. https://rapm.bmj.com/content/rapm/47/Suppl_1/A15.full.pdf
 46. Deegan C.A., Murray D., Doran P., Moriarty D.C., Sessler D.I., Mascha E., Kavanagh B.P. et al. Anesthetic technique and the cytokine and matrix metalloproteinase response to primary breast cancer surgery. *Reg Anesth Pain Med.* 2010; 35 (6): 490–495. DOI: 10.1097/AAP.0b013e3181ef4d05. PMID: 20975461
 47. Zhao J., Mo H. The impact of different anesthesia methods on stress reaction and immune function of the patients with gastric cancer during peri-operative period. *J Med Assoc Thai.* 2015; 98 (6): 568–573. PMID: 26219161
 48. Watt D.G., Horgan P.G., McMillan D.C. Routine clinical markers of the magnitude of the systemic inflammatory response after elective operation: a systematic review. *Surgery.* 2015; 157 (2): 362–380. DOI: 10.1016/j.surg.2014.09.009. PMID: 25616950
 49. Prossin A.R., Zalcman S.S., Heitzeg M.M., Koch A.E., Campbell O.L., Phan K.L., Stohler C.S. et al. Dynamic interactions between plasma IL-1 family cytokines and central endogenous opioid neurotransmitter function in humans. *Neuropsychopharmacology.* 2015; 40 (3): 554–565. DOI: 10.1038/npp.2014.202. PMID: 25139063
 50. Guisasaola M.C., Alonso B., Bravo B., Vaquero J., Chana F. An overview of cytokines and heat shock response in polytraumatized patients. *Cell Stress Chaperones.* 2018; 23 (4): 483–489. DOI: 10.1007/s12192-017-0859-9. PMID: 29101529
 51. Amano K., Ishiki H., Miura T., Maeda I., Hatano Y., Oyamada S., Yokomichi N. et al. C-reactive protein and its relationship with pain in patients with advanced cancer cachexia: secondary cross-sectional analysis of a multicenter prospective cohort study. *Palliat Med Rep.* 2021; 2 (1): 122–131. DOI: 10.1089/pmr.2021.0004. PMID: 34223511
 52. Pérez-González O., Cuéllar-Guzmán L.F., Soliz J., Cata J.P. Impact of regional anesthesia on recurrence, metastasis, and immune response in breast cancer surgery: a systematic review of the literature. *Reg Anesth Pain Med.* 2017; 42 (6): 751–756. DOI: 10.1097/AAP.0000000000000662. PMID: 28953508
 53. Ballestin S.S., Bardaji A.L., Continente C.M., Bartolomé M.J.L. Antitumor anesthetic strategy in the perioperative period of the oncological patient: a review. *Front Med (Lausanne).* 2022; 9: 799355. DOI: 10.3389/fmed.2022.799355. PMID: 35252243
 54. Thomas M. Advances in oncoanaesthesia and cancer pain. *Cancer Treat Res Commun.* 2021; 29: 100491. DOI: 10.1016/j.ctarc.2021.100491. PMID: 34837798

Поступила 03.11.2022
Принята в печать 30.05.2023