

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

*На правах рукописи*

**Евреинов Вадим Викторович**

**РЕГИОНАРНЫЕ МЕТОДЫ АНАЛЬГЕЗИИ В СТРУКТУРЕ  
ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ДЕТЕЙ С ДЦП ПРИ  
ОПЕРАЦИЯХ НА ТАЗОБЕДРЕННОМ СУСТАВЕ**

14.01.20 – Анестезиология и реаниматология

**ДИССЕРТАЦИЯ**

на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Жирова Т.А.

Екатеринбург  
2021

## Оглавление

|  |    |
|--|----|
| ВВЕДЕНИЕ.....  | 5  |
| ГЛАВА 1.....   | 13 |
| ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....  | 13 |
| 1.1 Распространенность ДЦП.....  | 13 |
| 1.1.1 Концепция оперативного лечения спастических вывихов бедер у детей с ДЦП.....   | 14 |
| 1.1.2 Коморбидный фон детей с тяжелыми формами ДЦП.....  | 15 |
| 1.2 Особенности анестезиологической защиты при реконструктивных или паллиативных вмешательствах на тазобедренном суставе у детей с тяжелыми формами ДЦП..... | 17 |
| 1.2.1 Общие проблемы, связанные с анестезией у детей с ДЦП.....  | 17 |
| 1.2.2 Общая анестезия с ИВЛ.....   | 19 |
| 1.2.3 Нейроаксиальные блокады.....   | 25 |
| 1.2.4 Продленная перинеуральная блокада.....   | 30 |
| 1.3 Послеоперационное лечение боли у детей с ДЦП после реконструктивных или паллиативных вмешательств на тазобедренном суставе.....                          | 34 |
| 1.4 Оценка интенсивности послеоперационной боли у детей с тяжелыми формами ДЦП.....  | 38 |
| 1.5 Седация детей с ДЦП в раннем послеоперационном периоде.....  | 40 |
| 1.6 Влияние антиконвульсантов на безопасность регионарной анестезии у детей с ДЦП.....   | 43 |
| 1.7 Резюме.....  | 46 |
| ГЛАВА 2.....   | 48 |
| МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....   | 48 |

|   |    |
|---|----|
| 2.1 Нулевая гипотеза.....   | 48 |
| 2.2 Общие сведения .....  | 48 |
| 2.3 Дизайн исследования.....  | 49 |
| 2.4 Клиническая характеристика пациентов и групп исследования.....  | 51 |
| 2.4.1 Ретроспективный анализ данных .....   | 51 |
| 2.4.2 Проспективное исследование .....  | 55 |
| 2.4.3 Подгрупповое исследование.....  | 65 |
| 2.5 Методы исследования.....  | 74 |
| 2.5.1 Клинические методы. ....  | 74 |
| 2.5.2 Лабораторная диагностика.....   | 76 |
| 2.5.3 Статистический анализ данных.....   | 76 |
| 2.6 Конфликт интересов .....  | 78 |
| ГЛАВА 3.....  | 79 |
| РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ .....   | 79 |
| 3.1 ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ПРОДЛЁННОЙ<br>ЭПИДУРАЛЬНОЙ АНАЛЬГЕЗИИ КАК КОМПОНЕНТА<br>АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО<br>ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ..... | 79 |
| 3.1.1 Оценка интраоперационных показателей .....  | 79 |
| 3.1.2 Анализ обезбоживания в отделении реанимации .....   | 82 |
| 3.1.3 Анализ осложнений .....   | 82 |
| 3.1.4 Обсуждение .....  | 83 |
| 3.2 РОЛЬ ПЕРИФЕРИЧЕСКИХ БЛОКАД В СТРУКТУРЕ<br>АНЕСТЕЗИОЛОГИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ И ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО<br>ОБЕЗБОЛИВАНИЯ У ДЕТЕЙ С ТЯЖЁЛЫМИ ФОРМАМИ ДЦП.....              | 84 |
| 3.2.1 Оценка периоперационных гемодинамических показателей.....   | 84 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.2.2 Анализ обезболивания и седации в отделении реанимации .....                                    | 87  |
| 3.2.3 Анализ осложнений .....  | 92  |
| 3.2.4 Обсуждение .....   | 93  |
| 3.3 ВЛИЯНИЕ БАЗОВОЙ ПРОТИВОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ НА<br>ПОКАЗАТЕЛИ СИСТЕМЫ ГЕМОСТАЗА У ДЕТЕЙ С ДЦП ..... | 94  |
| 3.3.1 Оценка периоперационных гемодинамических показателей.....                                      | 94  |
| 3.3.2 Анализ гемостазиологических показателей.....   | 95  |
| 3.3.3 Обсуждение .....   | 102 |
| 3.4 РЕЗЮМЕ .....   | 102 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ. ....   | 104 |
| ВЫВОДЫ.....  | 110 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....   | 112 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....  | 113 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....   | 116 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ А .....   | 143 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ Б.....  | 144 |
| ПРИЛОЖЕНИЕ В .....   | 146 |

## ВВЕДЕНИЕ

По данным федеральной службы государственной статистики Российской Федерации (Росстат) в 2018 году зарегистрировано 45,2 случая детского церебрального паралича (ДЦП) на 100 000 детей (Росстат, 2019). Показатель первичной инвалидности в возрасте 0 до 17 лет, обусловленный ДЦП, составляет 24,2 случая на 10 000 детского населения. У 20 - 35 % из них ограничения жизнедеятельности настолько значительны, что они не передвигаются и не способны к обучению (Кондакова Н. А. и др., 2019).

Одним из распространённых осложнений у пациентов с тяжелыми формами церебрального паралича и выраженными двигательными расстройствами, IV-V уровень по классификации GMFCS (Gross Motor Function Classification System), является вывих или подвывих бедра. Данная патология диагностируется в широком диапазоне от 2,6 до 75 % случаев (Dohin B., 2019; Cho Y. et al., 2018; Shrader M. W. et al., 2019; Bugler K. E. et al., 2018; Davids J. R., 2018; Lins L.A. B. et al., 2019; Huser A. et al., 2018).

План оперативного лечения вывиха бедра в настоящее время сводится к выполнению одномоментных реконструктивных или паллиативных вмешательств на тазобедренном суставе, совместно с многоуровневой пластикой сухожильно-мышечного аппарата нижней конечности (Givon U., 2017; Genêt F. 2019). Такого рода операции сопряжены с рядом периоперационных осложнений, потенциальные риски развития которых зависят от коморбидного фона, методов анестезиологической защиты, степени травматичности хирургического вмешательства.

Примерно 60 % всех пациентов с церебральным параличом имеют интеллектуальные отклонения, у 21 % встречается постгеморрагическая гидроцефалия, у 35 % эпилепсия, а нутритивная недостаточность разной степени выраженности определяется у 90 % детей (Sousa K. T et al., 2020; Whitney D. G., et al. 2019; Novak M. 2012).

Следовательно, отягощенный коморбидный фон и высокая вероятность осложнений затрудняют периоперационную курацию детей с тяжелыми формами церебрального паралича. Такие пациенты нуждаются в консультативной помощи ряда узких специалистов, этиотропной терапии, коррекции пищевого статуса, определении алгоритма периоперационного обезболивания.

Сопутствующие заболевания органов дыхания, ЖКТ, церебральная патология, деформация скелета, зубочелюстные аномалии увеличивают риск нежелательных явлений во время анестезии, оказывают влияние на выбор способа анестезиологической защиты и послеоперационного обезболивания (Quitadamo P. Et al., 2016; A. Downs J. et al., 2018;). Учитывая распространённость эпилепсии в популяции детей с ДЦП остается открытым вопрос о безопасности применения эпидуральной анальгезии на фоне приема противосудорожных препаратов, в связи с потенциальным риском геморрагических осложнений (Shaikh S. I et al., 2017; Диордиев А. В. и др., 2015). Целесообразность использования нейроаксиальных блокад при гидроцефалии, компенсированной вентрикулоперитонеальным шунтирующим механизмом также обсуждается в научном сообществе (Schulga P. et al., 2015; Brown D. L., 2009).

Представляет интерес регионарная анестезия периферических нервов, которая потенциально может обеспечить сравнимый с нейроаксиальной блокадой анальгетический эффект, обладая лучшим профилем безопасности. Продленная анальгезия бедренного нерва с однократной блокадой седалищного нерва при операциях на нижней конечности обеспечивают уровень обезболивания аналогичный нейроаксиальным методам (Patel N et al., 2015). Вместе с тем, применение перинеуральных блокад на фоне базовой противоэпилептической терапии до сих пор изучено недостаточно.

Хирургической особенностью реконструктивных и паллиативных оперативных вмешательств на тазобедренном суставе является костное кровотечение. Побочное влияние на органы кроветворения и систему гемостаза, могут оказывать большинство антиконвульсантов (Kumar R. et al., 2019). На сегодняшний день, публикаций, касающихся оценки состояния системы гемостаза

у детей с ДЦП на фоне противосудорожной терапии, не так много. В связи с чем, проведение такой работы представляется актуальным.

Адекватная послеоперационная анальгезия совместно с медикаментозной седацией, уменьшают стрессовую реакцию организма на хирургическую процедуру, снижают частоту послеоперационных осложнений, улучшают результат хирургического вмешательства (Simić D. Et al., 2018; Козлов И. А. 2013).

Шкалы r-FLACC, Richmond (RASS), Рамсей (RSS), описывающие уровень седации и боли, позволяют объективно оценить состояние детей с ДЦП и когнитивными нарушениями в периоперационном периоде, персонализировать подбор оптимального уровня седации и послеоперационного обезболивания для конкретного пациента.

В настоящее время определена тенденция к сокращению использования опиоидов, что позволяет рассматривать методы регионарной анальгезии как альтернативные способы лечения боли в педиатрической практике (Cai Y. et al., 2017; Schloss B et al., 2014). Применение же анальгетиков, относящихся к разным фармакологическим группам, позволяет комбинировать лекарственные препараты, адаптировать их преимущества и возможности под конкретного пациента.

Таким образом, периоперационная безопасность является важной проблемой, от решения которой зависит конечный результат хирургического лечения и дальнейшее восстановление детей с ДЦП. Наличие нерешенных вопросов, связанных с анестезиологической защитой при операциях на тазобедренном суставе, изменением в системе гемостаза на фоне приема антиконвульсантов, послеоперационным обезболиванием и седацией, подтверждают актуальность представленной проблемы.

### **Цель исследования:**

Улучшить качество анестезиологической защиты и лечения послеоперационной боли у детей с тяжёлыми формами ДЦП на основе регионарных методов анальгезии при операциях на тазобедренном суставе в

сочетании с многоуровневой сухожильно-мышечной пластикой нижней конечности.

### **Задачи исследования:**

1. Оценить эффективность и безопасность продлённой эпидуральной анальгезии у детей с ДЦП, сопутствующей эпилепсией и (или) гидроцефалией.
2. Провести сравнительную оценку продлённой периферической блокады бедренного нерва в сочетании с однократной анестезией седалищного нерва и эпидуральной анальгезии в структуре анестезиологической защиты у детей с ДЦП при вмешательствах на тазобедренном суставе.
3. Оценить эффективность и безопасность различных вариантов седации в ближайшем послеоперационном периоде.
4. Изучить состояние системы гемостаза при различных вариантах регионарной анальгезии у детей с ДЦП и сопутствующей эпилепсией на фоне терапии антиконвульсантами.
5. Разработать и обосновать алгоритм анестезиологической защиты и послеоперационного лечения боли у детей со средними и тяжёлыми формами ДЦП при операциях на тазобедренном суставе в сочетании с многоуровневой сухожильно-мышечной пластикой нижней конечности.

### **Методология и методы исследования**

Работа выполнена в рамках ретроспективного, проспективного и подгруппового исследований, в которые вошли 235 детей с ДЦП средней и тяжёлой степени тяжести (III-V уровень по GMFCS), спастическими вывихами (подвывихами) бёдер. Дизайн исследования включает сравнение двух групп в ретроспективной части и трех групп в проспективной части с последующим подгрупповым анализом. Для реализации поставленных цели и задач использованы клинические, инструментальные и лабораторные методы исследования.



**Положения, выносимые на защиту:**

1. Продлённая эпидуральная анальгезия является эффективным и безопасным компонентом анестезиологической защиты и послеоперационного обезболивания у детей с ДЦП, сопутствующей эпилепсией и гидроцефалией.
2. Продлённая блокада бедренного нерва в сочетании с однократной анестезией седалищного нерва не уступает по эффективности продленной эпидуральной анальгезии при операциях на тазобедренном суставе у детей с тяжёлыми формами ДЦП и может быть безопасной альтернативой в случаях, когда нейроаксиальная блокада противопоказана.
3. Использование бензодиазепинов в послеоперационном периоде является эффективной и безопасной альтернативой аналгоседации фентанилом при любом методе регионарного обезболивания у детей с ДЦП после многоуровневых вмешательств на нижних конечностях.
4. Базовая противосудорожная терапия у детей с тяжёлыми формами ДЦП и сопутствующей эпилепсией на фоне регионарных методов анальгезии ассоциирована с тенденцией к гипокоагуляции, но не сопровождается клинически значимой коагулопатией, не увеличивает потенциальный риск геморрагических и неврологических осложнений.

**Научная новизна**

Впервые для категории детей с тяжёлыми формами ДЦП (GMFCS III-IV), отягощённого сопутствующей эпилепсией и гидроцефалией, оценена эффективность и безопасность продлённой эпидуральной анальгезии как компонента анестезиологической защиты и послеоперационного обезболивания.

Обоснован альтернативный способ анестезиологической защиты и послеоперационного обезболивания на основе продлённой блокады бедренного нерва в сочетании с однократной блокадой седалищного нерва для детей с тяжёлыми формами ДЦП при многоуровневых вмешательствах на нижних конечностях, в случаях, когда нейроаксиальная блокада противопоказана.

Впервые определена частота и рассчитана 95 % вероятность развития неврологических и геморрагических осложнений на фоне регионарных методов обезболивания у детей с ДЦП, сопутствующей эпилепсией и (или) гидроцефалией.

Впервые доказано, что для детей с тяжёлыми формами ДЦП седация бензодиазепинами по сравнению с аналгоседацией фентанилом является более безопасным способом обеспечения психоэмоционального комфорта в ближайшем послеоперационном периоде.

Впервые проведена оценка влияния базовой противосудорожной терапии на показатели системы гемостаза и риск геморрагических осложнений при регионарных методах обезболивания у детей со средней и тяжёлой степенью ДЦП и сопутствующей эпилепсией.

### **Практическая значимость**

Сформулированы критерии выбора регионарного метода анальгезии как компонента анестезиологической защиты и послеоперационного обезболивания при операциях на тазобедренном суставе у детей с тяжёлыми формами ДЦП и отягощенным коморбидным фоном.

Обоснована роль продлённых методов регионарной анальгезии в структуре многокомпонентной терапии боли в раннем послеоперационном периоде.

Определена роль и методика седации в раннем послеоперационном периоде на фоне любых регионарных способов анальгезии у детей с ДЦП после операций на тазобедренном суставе.

Представлен пошаговый алгоритм выбора регионарного метода обезболивания у детей с тяжёлыми формами ДЦП, отягощенным коморбидным фоном при операциях на тазобедренном суставе.

### **Связь работы с научными программами, планами, темами**

Тема диссертации утверждена на заседании кафедры анестезиологии, реаниматологии, токсикологии и трансфузиологии федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Уральский

государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол №3 от 28.10.2019 г.), одобрена комитетом по этике федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г. А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (протокол № 5 от 21.12.2017 г.). Лечение и обследование пациентов проводилось квалифицированным персоналом при использовании сертифицированного оборудования с соблюдением принятых на территории Российской Федерации правил. Все исследования проведены в соответствии с этическими стандартами Хельсинской декларации Всемирной медицинской ассоциации «Этические принципы проведения научных медицинских исследований с участием человека» с поправками. Всеми пациентами или их законными представителями было подписано информированное согласие на участие в исследовании и публикацию данных без идентификации личности.

### **Публикации и апробация работы**

По материалам исследования опубликовано 7 печатных работ (4 – в журналах, рекомендуемых ВАК, 3 публикации индексируются в Scopus), 3 из них - англоязычные статьи.

Сделано 5 докладов: 2 - на научно-практических конференциях с международным участием «Илизаровские чтения» (г. Курган, 2015 г., 2018 г.), один - на III съезде травматологов – ортопедов Республики Казахстан и VII Евразийском конгрессе травматологов-ортопедов. (Республика Казахстан, г. Нур-Султан, 3-4 октября 2019 г.), два - на ежегодной научно-практической конференции «Современные проблемы анестезиологии и реаниматологии. Уральский форум Европа-Азия». (г. Екатеринбург, 2019, 2020 г.г.);

### **Структура диссертации**

Работа изложена на 146 страницах машинописного текста, состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка

литературы, содержащего 247 источников, из которых 15 отечественных, 232 зарубежных авторов. Дополнена 3 приложениями, иллюстрирована 19 рисунками и 17 таблицами.

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 Распространенность ДЦП

Распространенность детского церебрального паралича (ДЦП) в странах Западной Европы и Северной Америки составляет 2,4 - 3,6 случаев на 1000 живорожденных детей, в Австралии 1,4 - 2,1 случая, в России 2,2 - 3,3 случая [1- 4]. По данным федеральной службы государственной статистики Российской Федерации (Росстат) в 2016 году количество зарегистрированных случаев ДЦП составило 50,1 на 100 000 детей. Впервые церебральный паралич в возрасте от 0 до 14 лет диагностирован в 8400 случаях, от 14 до 17 лет в 700 случаях. При анализе данных Росстата за тот же отчетный период в 2018 году определена тенденция на снижение заболеваемости. Зарегистрировано 45,2 случая ДЦП на 100 000 детей. При этом, в возрасте от 0 до 14 лет выявлен церебральный паралич в 7200 случаях, а в возрасте от 15 до 17 лет в 800 случаях [5].

По данным департамента здравоохранения города Москвы в структуре заболевания преобладают спастические формы паралича (87,5 %): спастическая диплегия встречается у 69,3 % детей, гемиплегия - у 16,3 %, двойная гемиплегия - у 1,9 % пациентов. Атонически-астатическая форма составляет 9,2 %, гиперкинетическая - 3,3 % [6].

Первичная инвалидность детей от 0 до 17 лет, обусловленная ДЦП, находится на уровне 24,2 случая на 10 000 детского населения. У 20 - 35 % из них ограничения жизнедеятельности настолько значительны, что они не передвигаются и не способны к обучению [7].

У пациентов с тяжелыми формами детского церебрального паралича, выраженными двигательными расстройствами, IV-V уровень по классификации Gross Motor Function Classification System (GMFCS) [8, 9], одним из наиболее распространенных неблагоприятных последствий является вывих или подвывих бедра, и диагностируется в 2,6 - 75 % случаев [10-14]. Дети со спастической тетраплегией и тяжелыми формами спастической диплегии чаще всего подвержены такому осложнению [15, 16]. У пациентов с легкой и средней степенью

тяжести спастической диплегии вывих головки бедренной кости встречается в 1 – 9,5 % случаев [17, 18].

Таким образом, ДЦП является ведущей причиной детской неврологической инвалидности во всем мире. За последние несколько лет в России наметилась тенденция к снижению заболеваемости церебральным параличом, но число детей с осложнениями спастических форм ДЦП не уменьшается.

### **1.1.1 Концепция оперативного лечения спастических вывихов бедер у детей с ДЦП**

Высокая распространённость урогенитальных заболеваний, раздражение и инфекции кожных покровов паховой и промежностной зон у детей с тяжёлыми нарушениями моторных функций при ДЦП (GMFCS IV, V) обусловлено контрактурами тазобедренных суставов и, как правило, сопровождается выраженным болевым синдромом [19-20]. Ann Alriksson-Schmidt с соавторами (2016) оценили распространённость и локализацию боли в общей популяции детей и подростков с церебральным параличом в Швеции на основе классификации валовых моторных функций (GMFCS), возраста и пола. По их данным 32,4 % детей с ДЦП испытывают боль. При чем, в возрасте от 1 года до 3 лет боль диагностируется в 17 % случаев, от 4 до 10 лет в 35 % случаев, от 11 до 14 лет в 40 % случаев, от 15 до 17 лет в 50 - 70 % случаев [21-23]. Девочки чаще испытывают боль, по статистике в 35,5 % случаев против 30,1 % у мальчиков [21, 24]. Пациенты с уровнем I-II GMFCS реже указывают на болевые ощущения разной локализации, нежели чем с GMFCS III-V. У детей с двигательными расстройствами GMFCS IV-V источник боли чаще локализуется в области живота и/или тазобедренного сустава, с уровнем GMFCS III в коленном суставе, с уровнем GMFCS I-II в стопах и голеностопных суставах. [21].

Тактика ортопедического лечения спастических вывихов и подвывихов бедер заключается в выполнении многоуровневых одномоментных вмешательств на нижней конечности (тено- и апоневротомии в области тазобедренного, коленного и голеностопного суставов, пересадка сухожилий) сопровождающихся

реконструкциями бедренного и ацетабулярного компонентов [18, 25, 26]. Показано, что реконструктивные вмешательства на тазобедренном суставе приводят к хорошим результатам у детей 3 - 9 лет при ограниченных деформациях головки бедра без признаков остеоартроза и при открытом Y-образном ростковом хряще [27-30]. При субтотальном поражении суставных хрящей головки бедренной кости и вертлужной впадины у пациентов от 10 лет и старше, реконструктивные операции не эффективны [31, 32]. В таких случаях реализуются паллиативные вмешательства: артродез тазобедренного сустава [25, 33], протезирование тазобедренного сустава [18, 34, 35], проксимальная артропластическая резекция бедра [36-38], вальгизирующая остеотомия проксимального отдела бедра в сочетании с резекцией головки или без нее [39-43].

Основными целями паллиативного и реконструктивного оперативного ортопедического лечения у данной категории пациентов являются:

- устранение или снижение болевого синдрома;
- устранение порочного положения бедра и возможность его беспрепятственной мобилизации;
- улучшение условий ухода за пациентом, в том числе гигиены промежности;

Таким образом, выявлена четкая зависимость распространенности и локализации боли у детей с церебральным параличом в зависимости от двигательных функций, возраста и пола. Одним из основных инвалидизирующих осложнений у пациентов с ДЦП является вывих или подвывих бедра в сочетании с выраженным болевым синдромом. Хирургическая тактика лечения такого рода патологии заключается в выполнении реконструктивных или паллиативных вмешательств на тазобедренном суставе, направленных на устранение болевых ощущений и улучшение качества жизни.

### **1.1.2 Коморбидный фон детей с тяжелыми формами ДЦП**

Сдерживающим фактором при выполнении объемных оперативных вмешательств может оказаться отягощенный коморбидный фон пациентов. На

основании проведенного Novak I. с соавторами (2012) метаанализа у детей с церебральным параличом выявлены:

- нарушение речи в виде дизартрии в 36 %, афазии в 19 % случаев;
- эпилепсия в 33 %;
- расстройство функции тазовых органов (нарушение мочеиспускания и недержание кала) в 24 %;
- гиперсаливация в 22 %;
- нарушение зрения в 11 %;
- нарушение глотания (зондовое питание) в 8 %;
- нарушение слуха в 2 %;
- интеллектуальные расстройства при IQ ниже 70 % в 56 % случаев, а при IQ ниже 50 % в 35 % случаев.
- нарушение поведения в 17 % [44].

Ряд авторов дополнительно указывают на высокую встречаемость остеопороза в 97 %, синдрома нижних мочевых путей в 55,5 %, кариеса в 55 %, гастроэзофагеальной рефлюксной болезни (ГЭРБ) в 51,3 % случаев, постгеморрагической гидроцефалии в 21 % случаев [45-49]. Определена зависимость частых обострений хронических инфекций дыхательных путей у детей, страдающих ДЦП, с аспирациями и слабостью дыхательной мускулатуры [50].

У пациентов IV и V функциональных уровней по GMFCS показатели веса и индекс массы тела (ИМТ) в 44 % случаев находятся ниже 5-го перцентиля [51]. Больше половины (59 %) детей с ДЦП и двигательной недееспособностью потребляют энергии 76 % от рекомендуемой диетической нормы, а остальные исследуемые менее 80 % [52]. Ситуация, связанная с нутритивной недостаточностью, представляет собой серьезную проблему как для пациента, так и для лица, осуществляющего уход. У 90 % детей с церебральным параличом диагностируется недоедание, а три четверти из них страдают от его самой тяжелой формы [53, 54]. В связи с серьезными двигательными нарушениями пациенты IV-



V уровней GMFCS чаще имеют орофарингеальную дисфагию, испытывают колоссальный недостаток макро-, микроэлементов и других нутриентов [55-57]. Доказано, что у детей с тяжёлыми формами ДЦП (IV-V GMFCS) нутритивная недостаточность сопровождается дефицитом витаминов группы В (90,2 %), дефицитом витамина А (75,6 %), дефицитом витамина D (65,9 %) и у большинства пациентов проявляется анемией средней или тяжёлой степени [53, 58-62]. Пациенты с церебральным параличом и низким весом чаще страдают различными заболеваниями и подвержены повышенному риску смерти [63, 64].

Таким образом, отягощенный коморбидный фон и высокий риск осложнений затрудняют периоперационную курацию детей с тяжёлыми формами ДЦП (GMFCS IV-V). Такие пациенты нуждаются в консультативной помощи ряда узких специалистов, этиотропной терапии, коррекции пищевого статуса, санации очагов инфекции и соблюдении режима приема антиконвульсантов при наличии сопутствующей эпилепсии.

## **1.2 Особенности анестезиологической защиты при реконструктивных или паллиативных вмешательствах на тазобедренном суставе у детей с тяжёлыми формами ДЦП**

### **1.2.1 Общие проблемы, связанные с анестезией у детей с ДЦП**

У детей с выраженными двигательными расстройствами IV-V уровень по GMFCS вынужденное положение, связанное с хроническим болевым синдромом, искривление осевого скелета являются причинами гиповентиляционных нарушений в легких. В сочетании с гиперсаливацией, дисфункцией глотания и аспирацией в дыхательные пути содержимого ротовой полости эти факторы в разы увеличивают вероятность ларингоспазмов и пневмоний в периоперационном периоде [65].

По данным Диордиева А. В. и соавторов (2015) пациентам с церебральным параличом свойственны патологические изменения центральной гемодинамики. У детей от 3 до 8 лет зафиксировано увеличение сердечного индекса (СИ) в среднем на 45 % за счет ударного индекса (УИ) без повышения частоты сердечных

сокращений (ЧСС), что противоестественно. У пациентов от 9 до 17 лет СИ в покое определялся на уровне референсных значений, но в большей степени из-за увеличения ЧСС, что также характеризует напряженную работу сердца [66].

В литературе есть данные о влиянии спастичности на центральную гемодинамику у лежачих пациентов с ДЦП. Патологическая компрессия мышц на стенки вен уменьшает их просвет, и тем самым препятствует депонированию крови в конечностях. Данное состояние на фоне мышечной гипотрофии следует рассматривать как компенсаторную реакцию организма, а режим функционирования системы кровообращения - стресс-норма. На фоне общей анестезии, равно как и регионарных блокад, происходит прерывание нервно-мышечного проведения и ослабление давления на сосуды, увеличение емкости периферического русла и резкое снижение ударного объема сердца, что необходимо учитывать при планировании анестезиологического пособия [66, 67].

Примерно 60 % всех пациентов с церебральным параличом имеют интеллектуальные отклонения, а у 50 % из них диагностируются крайне выраженные формы. Вербальный контакт с такими детьми могут осложнять, присутствующие у них дефицит внимания, эмоциональная лабильность, депрессия [65, 68-71].

Сосудистый доступ как правило затруднен из-за боязни и недоверия пациентов медицинскому персоналу, отсутствия понимания цели проводимой манипуляции, выраженной мышечной спастичности, дистонии. Любая неприятная или болезненная манипуляция может спровоцировать агрессивное поведение ребенка по отношению к сотрудникам лечебного учреждения [65, 67].

Дети с ДЦП, из-за частых хирургических манипуляций с раннего возраста, подвергаются воздействию латексных аллергенов, что может повлиять на увеличение риска развития аллергии в период нахождения ребенка в стационаре [70].

По данным Shaikh S. I. и соавторов дети с церебральным параличом предрасположены к интраоперационному переохлаждению. Гипотермия может быть спровоцирована дефицитом массы тела, исходной гиповолемией,

увеличением кровопотери во время хирургического вмешательства, несоблюдением температурного режима в операционной. Использование же технических средств для согревания ребенка позволяет избежать ряда нежелательных явлений в периоперационном периоде [67].

Таким образом, пациенты с ДЦП принципиально отличаются от остальной когорты детей по совокупности сопутствующей патологии. Данное обстоятельство требует от анестезиолога персонализированного подхода к ребенку при подготовке к операции, планировании тактики обезболивания и настороженности в отношении развития осложнений в периоперационном периоде.

### **1.2.2 Общая анестезия с ИВЛ**

Выполнение общей анестезии с ИВЛ при ДЦП имеет ряд трудностей, связанных с характерной для этой категории пациентов сопутствующей соматической патологией.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь распространена у пациентов с церебральным параличом в 51,3 % случаев, что увеличивает риск аспирации желудочного содержимого в дыхательные пути при общей анестезии. На практике такого рода осложнения возникают в 0,5 % случаев [45, 72].

Дефектный зубной ряд, тугоподвижность в височно-нижнечелюстном и атлантозатылочном суставах, деформация позвоночника, гиперсаливация могут затруднять прямую ларингоскопию. Кроме того, выраженные искривления позвоночника способствуют гиповентиляционным расстройствам в легких, приводят к гипоксемии, легочной гипертензии (в тяжелых случаях), а также к снижению способности кашлять и эвакуировать бронхиальный секрет [73].

Часть авторов рекомендуют избегать использования миорелаксантов во время введения в анестезию из-за риска нарушения проходимости исходно трудных дыхательных путей. Индукция с использованием севофлюрана и опиоидов обеспечивает оптимальные условия для интубации трахеи без применения нейромышечных блокаторов. Проходимость дыхательных путей целесообразнее осуществлять путем интубации трахеи оротрахеальной трубкой

или же ларингеальной маской при недлительных малотравматичных оперативных вмешательствах [74].

У 35,4 % детей с церебральным параличом эпилепсия выявляется как сопутствующее заболевание [7]. Необходимо учитывать это факт при расчете доз парентеральных препаратов для индукции и поддержания анестезии. Антikonвульсанты оказывают ингибирующее действие на метаболизм большинства медикаментов, применяемых для наркоза [75]. Наличие эпилепсии требует от анестезиолога дифференцированного подхода к выбору лекарственных средств, не вызывающих эпилептической активности в головном мозге. К наиболее безопасным и часто используемым препаратам с гипнотическим эффектом относятся: пропофол, производные барбитуровой кислоты, бензодиазепины, севоран. Применение же энфлюрана, кетамина, этомидата, может спровоцировать судороги [71, 76].

Ozkan с соавторами (2017) выявили прямую зависимость, связанную с уменьшением потребления севофлюрана во время операции и существенным снижением доз анальгетиков в послеоперационном периоде при сочетании ингаляционной анестезии с ИВЛ и регионарных методов обезболивания [77]. При этом, «золотым стандартом» анестезиологического сопровождения реконструктивных и паллиативных операций на бедре у детей с ДЦП IV-V функциональным уровнем по GMFCS является ингаляционная анестезия с искусственной вентиляцией легких в сочетании с нейроаксиальной анальгезией [71-72,78]. Продленная блокада бедренного нерва - альтернатива пролонгированному эпидуральному обезболиванию в случаях, когда постановка эпидурального катетера технически затруднена (Рисунок 1.1 – 1.4):

- выраженные деформации позвоночника;
- рубцовые или воспалительные изменения кожи в проекции пункции;
- сопутствующая гидроцефалия;
- прием антikonвульсантов [79-80].



А



Б

Рисунок 1.1 - А, Б – выраженная деформация позвоночника



А



Б

Рисунок 1.2 - А, Б - сочетанная деформация позвоночника и таза



А



Б

Рисунок 1.3 - А, Б – гидроцефалия



А



Б

Рисунок 1.4 - А, Б - металлоконструкция в области позвоночного столба

Риск возникновения периоперационных нежелательных явлений составляет 63 %, тогда как смерти при общей анестезии 0,1 %. Гипотермия и клинически значимая, но не угрожающая жизни, гипотензия представляют большинство (80 %) этих осложнений [74].



Таким образом, сопутствующие заболевания органов дыхания, ЖКТ, церебральная патология, деформация скелета, зубочелюстные аномалии оказывают влияние на выбор анестезиологом способа защиты от боли. Наличие научного обоснования эффективности и безопасности регионарных методов обезболивания способствует активному их внедрению в педиатрическую практику [81-86]. Сочетание же ингаляционной анестезии и регионарных блокад является действенным инструментом лечения боли в периоперационном периоде при ортопедических вмешательствах на нижних конечностях.

### **1.2.3 Нейроаксиальные блокады**

Активное внедрение нейроаксиальных методов лечения боли у детей произошло после публикации работ Ecoffey с соавторами (1986) и Murat с соавторами (1987). Статьи освещали применение эпидуральных анальгезий в педиатрической урологии и абдоминальной хирургии, с указанием клинических и гемодинамических последствий [87, 88]. Параллельно с этим были представлены данные о тяжелых неврологических осложнениях, связанных с нейроаксиальными блокадами, выполненными под наркозом. Разноречивая информация сформировала неоднозначное мнение о безопасности данного способа защиты от боли [89, 90].

В литературе представлено достаточно крупномасштабных многоцентровых исследований в области детской регионарной анестезии в результате которых, создана огромная доказательная база в пользу её безопасности. Это касается сочетания регионарных методик (спинальных и эпидуральных анальгезий) с общим обезболиванием. Вероятность любых нежелательных явлений при нейроаксиальных блокадах составляет 0,15 %, при этом тяжелые осложнения выявляются в 0,06 % случаев. По данным педиатрической регионарной анестезиологической сети (PRAN) у детей от рождения до 3-х лет на каудальную анестезию с однократным введением анестетика приходится 40 % от всех регионарных методов обезболивания и 35 % на блокады периферических нервов. У детей с 3 лет и старше преобладают продленные эпидуральные анальгезии и

блокады периферических нервов. 95 % всех регионарных методов обезболивания в педиатрической практике выполняются под общей анестезией. При этом, перинеуральные или нейроаксиальные методики лечения периоперационной боли являются наиболее предпочтительными у недееспособных пациентов или пациентов младшей возрастной категории [85, 86, 91-95].

Оптимальным местом пункции и катетеризации эпидурального пространства в поясничном отделе позвоночника при операциях на нижних конечностях является межкостистый промежуток  $L_2-L_3$ . Целевое расположения катетера (краниальная направленность дистального конца катетера) и частота желаемого уровня анальгезии у младенцев достигается чаще, чем у детей старше 1 года [96]. При этом, катетер, заведенный через поясничный подход  $L_2-L_3$ , достигает желаемого положения в эпидуральном пространстве  $T_{12}-L_1$  только в 22 % случаев. В остальных же случаях располагается на уровне  $L_4-L_5$  [97].

Исследования не выявили явных преимуществ при использовании воздуха, солевого раствора, или воздуха и солевого раствора одновременно для определения эпидурального пространства [98-100]. По данным европейского и американского обществ регионарной анестезии и терапии боли литература, поддерживающая одну или другую технику, является редкой и противоречивой. При надлежащем использовании каждый метод идентификации эпидурального пространства может использоваться и быть безопасным в педиатрической практике [93]. С целью уменьшения осложнений и увеличения вероятности успеха первой пункции у детей Kil N. K. (2018) рекомендует использовать ультразвук для визуализации положения иглы [101].

Таким образом, нейроаксиальные блокады для периоперационного лечения боли у недееспособных пациентов или пациентов младшей возрастной категории являются наиболее предпочтительными. Сформирована огромная доказательная база, подтверждающая безопасность проводимых под общим обезболиванием эпидуральных анальгезий у детей.

### 1.2.3.1 Осложнения нейроаксиальных блокад

По результатам ряда недавних исследований, при ранжировании осложнений нейроаксиальных блокад, выявленных у взрослых и детей, на первом месте по частоте встречаемости находятся эпидуральные гематомы, на последнем инфекционные осложнения [102-105]. По данным Pitkänen M. T. и соавторов (2013) вероятность смерти после спинальной анестезии составляет 0,00012 % (1: 775 000 случаев), эпидуральной анестезии 0,0016 % (1: 62 000 случаев), комбинированной спинально-эпидуральной анестезии 0,0011 % (1: 89 000 случаев). Гематомы в результате спинального блока диагностируются в 0,00012 % (1: 775 000 случаев), эпидурального блока в 0,0038 % (1:26 400 случаев), комбинированного спинального-эпидурального блока в 0,0056 % (1: 17 800 случаев) [105].

Breivik H. с соавторами (2018) выделяют прием антикоагулянтов как возможную причину формирования гематом у взрослого населения при катетеризации эпидурального пространства [106]. У детей с ДЦП на фоне эпилепсии возможные геморрагические осложнения Shaikh S. I. с соавторами (2017) и Диордиев А. В. с соавторами (2015) связывают с приемом антиконвульсантов и влиянием их на коагуляционную систему крови [66, 67]. О возможных побочных явлениях со стороны органов кроветворения и системы гемостаза (анемия, лейкопения, тромбоцитопения, снижение содержания фибриногена и агрегации тромбоцитов) сообщается и в официальных инструкциях по применению большинства противозепилептических препаратов.

Wong G. K. с соавторами (2013), по результатам ретроспективного обзора медицинской документации службы острой боли академической педиатрической клиники Канады за 15 лет, привели данные частоты осложнений продленной эпидуральной анальгезии по возрастам. Вероятность осложнений у новорожденных составляет 4,2 %, у младенцев 1,4 %, у детей в возрасте от одного до восьми лет 0,5 % и у детей старше восьми лет 0,8 % [107]. Третья часть нежелательных явлений, встречающихся при использовании пролонгированных методик, связано с катетером [79]. В 0,0015 % случаев (1:20000-30000) продленная

эпидуральная анальгезия может осложниться фрагментацией катетера или же узлообразованием [108].

Число серьезных катетер-ассоциированных инфекций у детей в последнее время возросло, что связано с увеличением частоты использования нейроаксиальных анальгезий. Количество случаев инфицирования оказалось выше у пациентов с хронической болью - 3,2 % по сравнению с острой послеоперационной болью - 0,06 %. При этом у прооперированных детей высеивались чувствительный к метициллину *Staphylococcus aureus* и *Streptococcus haemolyticus*, а у детей с хронической болью устойчивые к метициллину *Staphylococcus aureus* (*Methicillin-resistant Staphylococcus aureus* (MRSA)). Применение антибиотикопрофилактики перед катетеризацией эпидурального пространства является спорным. Ранее проведенное проспективное исследование у взрослых показало отсутствие связи между частотой колонизации или инфицирования эпидурального катетера при 2-4 дневном его использовании и применением антибиотиков в периоперационном периоде. [109, 110].

На основании исследований, выполненных в 90 х годах, непреднамеренные внутрисосудистые инъекции при эпидуральных блокадах у детей составляли по разным данным от 5,6 - 6,9 % [111, 112]. Педиатрическая регионарная анестезиологическая сеть (PRAN) в свою очередь приводит данные о 0,6 % случаев. При этом, частота возникновения любых нежелательных явлений, связанных с нейроаксиальными блокадами, не зависит от техники их исполнения и степени седации пациента. Polaner D. M. с соавторами (2012) в своей публикации сообщают о 6 (1,3%) случаях осложнений из 450 эпидуральных анальгезий, выполненных с помощью ультразвука, и 307 (1,8%) из 16 343 без ультразвука. У бодрствующих пациентов в 4 % случаев зарегистрированы нежелательные явления и в 1,9 % у детей, находившихся под общей анестезией [85].

Moore R. P. с соавторами (2013) отметили высокую безопасность и управляемость эпидуральной анальгезии, а также указали возможные осложнения в виде задержки мочи, неравномерное распределения моторного блока в ногах, гипотонию, тошноту, зуд [113]. Токсические же проявления (неврологические или

сердечно-сосудистые), связанные с чрезмерной концентрацией местного анестетика в крови (резорбция), реже встречаются у взрослых пациентов чем у младенцев, что связано с низким содержанием белка в плазме крови у последних, и как следствие с низкой элиминацией токсического агента [114-116].

В литературе нет однозначного мнения по вопросу позднего диагностирования компартмент синдрома (CS), возникающего у детей с центральной регионарной анальгезией. Некоторые авторы утверждают, что именно нейроаксиальный блок препятствует раннему распознаванию этого осложнения [117]. Mar G. J. с соавторами (2009) не нашли убедительных доказательств нивелирования продленной эпидуральной анальгезией клиники компартмент синдрома у детей при адекватном наблюдении за ними [118].

Частым сопутствующим заболеванием у пациентов с ДЦП является гидроцефалия, компенсированная хирургическим путем за счет установки вентрикулоперитонеального шунтирующего механизма. В некоторых литературных источниках повышенное внутричерепное давление является противопоказанием для выполнения нейроаксиальных блокад, в связи с высоким риском вклинения ствола мозга в тенториальное или большое затылочное отверстие [119-121]. По данным Hilt H. с соавторами (1986) и Hirabayashi Y. с соавторами (1990) раствор, введенный в поясничное эпидуральное пространство, умеренно повышает внутричерепное давление за счет сжатия дурального мешка и обжатия эпидуральных вен. Эффект кратковременный и продолжается 3-7 минут [122, 123]. Медленное болюсное введение местного анестетика в эпидуральное пространство, пациентам с нормально функционирующим вентрикулоперитонеальным шунтом, а тем более, и длительная инфузия анестетика, сводит к минимуму все возможные осложнения [124, 125]. Но большинство исследований выполнено в акушерской практике у пациенток с сопутствующей гидроцефалией [126-128], поэтому вопрос о безопасности применения данной методики у детей остается открытым и требует дальнейшего исследования.

Таким образом, применение нейроаксиальных блокад у пациентов с ДЦП сопряжено с рядом нежелательных явлений. Вероятность любых осложнений выше у новорожденных детей, чем у детей других возрастов. Прием антиконвульсантов у пациентов с церебральным параличом и сопутствующей эпилепсией является основной причиной геморрагических осложнений при центральных регионарных анальгезиях, тогда как терапия хронической боли чаще сопряжена с инфицированием эпидурального катетера. У пациентов же с гидроцефалией на фоне эпидуральной анальгезии нормально функционирующий вентрикулоперитонеальный шунт сводит к минимуму все возможные осложнения, связанные с повышением внутричерепного давления

#### **1.2.4 Продленная периневральная блокада**

Через десятилетия после доклада о первом применении продленной блокады плечевого сплетения в 1946 году, опубликовано большое количество материала, касающегося непрерывного периферического нервного блока (CPNB, continuous peripheral nerve block) [129, 130]. CPNB превратился из экспериментального отчета о случае использования иглы, установленной через пробку и приклеенной к груди пациента, к хорошо обоснованной методике обезболивания, принятой медицинским сообществом. Существует множество мнений по использованию периневрального местного обезболивания, но эффективность, подтвержденная рандомизированными контролируемые клиническими исследованиями (РКИ), доказана только для периоперационного периода [73].

Изначально внимание исследователей было сосредоточено на оценке результативности не стимулирующих и стимулирующих катетеров, установленных через изолированную иглу для выявления целевого нерва/сплетения [131]. По мере повсеместного распространения ультразвуковых методов исследования акцент сместился на выявление преимуществ/недостатков наведения иглы/катетера под контролем ультразвука или нейростимулятора [132]. Новые данные свидетельствуют о превосходстве УЗИ визуализации нервного сплетения, по сравнению с электрической стимуляцией нерва. Точность введения иглы/катетера

выше при использовании УЗИ для большинства анатомических мест, а также требует меньше времени, уменьшает дискомфорт, связанный с процедурой, снижает риск проникновения в сосуды [133].

Гибкие перинеуральные катетеры после выхода из жесткой иглы обычно отклоняются от плоскости обзора при ультразвуковом исследовании и оценка расстояния до нерва может быть затруднена. С целью улучшения УЗИ контроля за положением катетера, в него в реальном времени вводилась жидкость, смесь воздух/жидкость или небольшой объем воздуха. К сожалению, положительная или отрицательная прогностическая ценность каждого из этих методов остается неизвестной [134, 135].

В отличие от взрослых пациентов, у детей для периферических блокад используются достаточно низкие концентрации местных анестетиков (0,1 – 0,2 %), так как почти все процедуры проводятся под общим обезболиванием. Малый диаметр нервных волокон, сниженная миелинизация, плохо выраженный диффузионный барьер «С» волокон способствуют быстрому и более широкому распространению анестезии [136]. Низкие концентрации анестетиков обеспечивают адекватный сенсорный блок для периоперационной анальгезии, уменьшают общую вводимую дозу и как следствие токсичность препаратов [137].

По данным Patel N. с соавторами (2015) продленные блокады периферических нервов нижних конечностей обеспечивают уровень обезболивания, сопоставимый с нейроаксиальной анальгезией, но за счет меньшего влияния на симпатическую нервную систему способствуют гемодинамической стабильности [138]. Jagannathan R. с соавторами (2019) сравнили анальгетический эффект перинеуральных блокад в зависимости от способа введения местного анестетика. Авторы не нашли убедительных доказательств существенного снижения показателей боли, при введении анестетика в перинеуральный катетер методом повторных автоматических болюсов, по сравнению с базальной инфузией [139, 140].

Таким образом, блокада периферических нервов - хорошо обоснованный метод обезболивания, принятый медицинским сообществом. Использование УЗИ

навигации увеличивает точность подведения иглы к искомому нерву для большинства анатомических мест, требует меньше времени, уменьшает дискомфорт, снижает риск проникновения в сосуды. Низкие концентрации местных анестетиков, используемые для периферических блокад, обеспечивают адекватную периоперационную аналгезию, уменьшают общую вводимую дозу и как следствие токсичность препаратов.

#### **1.2.4.1 Осложнения продленной перинеуральной блокады бедренного нерва**

По данным Marhofer D. с соавторами (2013) смещение перинеурального бедренного катетера происходит в 25 % случаев, при этом средняя частота миграции составляет 15 % [141]. Walker B. J. с соавторами (2015) опубликовали данные многоцентрового исследования на основании баз данных педиатрической регионарной анестезиологической сети (PRAN). Авторы не нашли взаимосвязи между частотой смещения катетера и уровнем седации пациента, местоположением нерва/сплетения, возрастом. Дислокация перинеурального катетера, установленного под наркозом, зарегистрирована в 7,2 % случаев, тогда как у бодрствовавших пациентов в 8,2 % случаев [95]. Утечка анестетика из места установки катетера обнаруживалась в 3,8 % случаев, а в 1,2 % случаев привела к его самопроизвольному удалению [142]. Случайное же удаление катетера выявлено в 40,5 % случаев, тогда как окклюзия и недостаточность обезболивания, составили по 3,8 %. Около 60 % пациентов на фоне продленного перинеурального обезболивания получили как минимум одну дополнительную дозу пероральных анальгетиков, и около 56 % детей принимали опиоиды в течение первых восьми послеоперационных дней [143].

Dušica Simić с соавторами (2018) изучая побочные явления продленных перинеуральных аналгезий у детей, выявили тошноту и рвоту в 14,7 % случаев, задержку мочи в 1,5 % случаев, зуд в 0,9 % случаев [144]. Тогда как Gable A. с соавторами (2016) сообщили о послеоперационной тошноте и рвоте у 5,9 % пациентов. Стойкие моторные блоки зарегистрированы в 18 % случаев, парестезии



в области действия CPNB в 6,5 %. Все побочные явления, разрешались с уменьшением или прекращением введения анестетика [145].

Местные анестетики при продленной перинеуральной инфузии, крайне редко оказывают токсическое влияние на окружающие ткани. [146, 147]. Dadure С. с соавторами (2012) указывают на возможный риск влияния этих препаратов на мышечные волокна у детей и рекомендует использовать минимально возможные дозы и концентрации [148].

Образование крупных гематом в месте пункции и размещения катетера, является также чрезвычайно редким явлением и обычно развивается в связи с сопутствующей коагулопатией [65, 149].

Инфицирование места пункции было зарегистрировано по данным Taenzer А. Н. и соавторов (2014) в 0,9 % случаев, при этом частота обсеменения не различалась между типами катетеров. Единственным фактором, связанным с катетер-ассоциированной инфекцией, было общее количество дней, в течение которых пользовались продленным периферическим нервным блоком [94].

Elizabeth В. S. Driscoll с соавторами (2016) провели систематический обзор литературы и оценили влияния продленных перинеуральных анальгезий на маскировку признаков компартмент синдрома (CS, compartment syndrome). Авторы докладывают об отсутствии консенсуса в научном сообществе по данному вопросу, что требует проведения крупномасштабных исследований [150]. Wallis Т. Muhly с соавторами (2015) рекомендуют соблюдать настороженность медицинскому персоналу и надлежащим образом осуществлять послеоперационный мониторинг с целью раннего выявления этого редкого осложнения у детей [146].

Таким образом, основной причиной несостоятельности периферического нервного блока является дислокация катетера или утечка лекарственного препарата. Все побочные явления, связанные с местным анестетиком, разрешаются с уменьшением или прекращением базальной инфузии. Частота нежелательных последствий при использовании продленной перинеуральной анальгезии выгодно отличается от других методов регионарной защиты от боли.

### **1.3 Послеоперационное лечение боли у детей с ДЦП после реконструктивных или паллиативных вмешательств на тазобедренном суставе**

Целью обезболивания в послеоперационном периоде является устранение боли с минимальным количеством нежелательных явлений и затрат на лечение. Адекватная послеоперационная анальгезия, особенно в течение первых 48 часов, уменьшает стрессовую реакцию организма на хирургическую процедуру, снижает частоту послеоперационных осложнений и улучшает результат хирургического вмешательства [144]. Исторически сложилось так, что опиоиды являются центральным компонентом терапии боли в большинстве детских больниц. Их часто назначают для купирования острых состояний, а также для седации и лечения агитации в отделении реанимации [151]. Несмотря на преимущества опиоидов, их применение связано с целым рядом побочных эффектов, включая угнетение дыхания, запоры, когнитивные дисфункции и сопутствующие психические расстройства [152,153]. Постоянное употребление наркотических обезболивающих приводит к гипералгезии и физической зависимости всего лишь после семи дней терапии [154. 155].

Дыхательная депрессия как результат терапии боли встречается у госпитализированных детей в 0,11 – 0,41 % случаев. При этом минимизация риска побочных эффектов, сопряженных с наркотическими анальгетиками, не должна достигаться за счет неадекватного обезболивания. Фактически, именно недостаточная анальгезия, провоцирует врача назначать впоследствии чрезмерные болюсные дозы опиоидов, с целью возвращения контроля над болью [156]. В настоящее время определена тенденция к сокращению использования наркотических обезболивающих средств, что позволяет рассматривать методы центральной и периферической регионарной анальгезии как альтернативные способы лечения боли в педиатрической практике [157, 158].

Sang Jun Park с соавторами (2017) отмечают снижение интенсивности боли у детей с ДЦП после ортопедических вмешательств на нижних конечностях при

введении в эпидуральное пространство дексмететомидина и ропивакаина. Авторы указывают на высокий уровень безопасности данной методики и эффективный способ сокращения общей дозы ропивакаина [159-161]. Другие исследователи в сочетании с местными анестетиками использовали: магния сульфат [162], кетамин [163], клонидин [164], фентанил [165], морфин [166], мидазолам [167]. В клинической практике адъюванты применяют для пролонгирования анальгезии, но ни один из них не одобрен управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США. В России в эпидуральное пространство разрешено вводить из наркотических анальгетиков морфин и промедол (приказ МЗ России № 8 от 09.07.1998 г.). Росздравнадзор 15 сентября 2010 г. дал официальное разрешение под номером ФС № 2010/339 на применение трехкомпонентной эпидуральной анальгезии (ропивакаин+фентанил+адреналин) в сочетании с ингаляционной анестезией севофлюраном [168].

Многим детям, страдающим ДЦП, с целью лечения спастического тонуса мышц нижних конечностей, имплантированы баклофеновые насосы [169-171]. Анестезиологи часто неохотно рассматривают пролонгированные нейроаксиальные блокады у таких детей, что связано с возможным повреждением катетера баклофеновой помпы, инфицированием эпидурального пространства. Вопрос о целесообразности выполнения продленной эпидуральной анальгезии в данных клинических ситуациях остается открытым и спорным, что требует дальнейшего исследования [172].

В англоязычной литературе встречается не так много обзоров, связанных с эффективностью применения продленной эпидуральной анальгезии у детей с ДЦП с целью купирования спастической и послеоперационной боли. Одно из таких исследований провели Moore R. P. с соавторами (2013), которое было направлено на определение интенсивности боли после дорзальной ризотомии. Результатом стал значительный обезболивающий эффект эпидуральной блокады, по сравнению с внутривенной анальгезией фентанилом и диазепамом [113]. Line Kjeldgaard Pedersen с соавторами (2016) оценили опыт применения местных инфильтративных и регионарных анальгезий у детей с ДЦП после односторонней реконструктивной

операции на бедре. По их данным эпидуральная анальгезия эффективнее купировала послеоперационную и спастическую боль, усиливающуюся после гипсовой иммобилизации нижней конечности [78]. В свою очередь Lubicky J. P. с соавторами (2003) утверждают, что гипсовая иммобилизация не может увеличивать интенсивность мышечных спазмов и, следовательно, боль [173]. Вопрос о влиянии иммобилизации конечности на интенсивность спастического мышечного тонуса и боль в послеоперационном периоде, остается открытым и требует дальнейшего изучения.

Методика непрерывного периферического нервного блока получила в детской травматологии и ортопедии широкое распространение в связи с необходимостью длительной анальгезии области оперативного лечения [174]. Schloss B. с соавторами (2014), проведя ретроспективный обзор блокады бедренного нерва в послеоперационном периоде, отметили явное снижение потребности в опиоидах, а также низкий уровень боли у прооперированных по поводу ортопедической патологии детей [175].

Bauer M. с соавторами (2012) не нашли доказательств влияния концентрации или объема анестетика на качество блока при продленной анальгезии бедренного нерва. Это позволило им предположить, что доза (масса сухого вещества) местного анестетика является основным фактором, обуславливающим эффект перинеуральной анальгезии. Для выполнения же одномоментных периферических нервных блокад, концентрация и объем действительно определяют результат, при постоянной дозе анестетика [137, 176].

В литературе встречается множество публикаций, описывающих применение адъювантов к местным анестетикам. Чаще всего применяют опиоиды [177], клонидин [178], дексмететомидин [179], дексаметазон [180], адреналин, магния сульфат, мидазолам и трамадол [181]. При этом, многие из добавок могут увеличить частоту побочных эффектов, таких как зуд, тошнота, рвота, гипотония, брадикардия [177, 180, 182, 183]. Дискуссионным остается вопрос нейротоксичности большинства адъювантов, при этом их оптимальные дозы для детей и взрослых до сих пор не определены [184].

Наилучшим способом борьбы с послеоперационной болью считается применение анальгетиков, относящихся к разным фармакологическим группам, проявляющих аддитивные или синергические свойства по отношению друг к другу, и имеющие разный профиль побочных явлений [185]. Ряд авторов предоставляют сведения о хорошем анальгетическом эффекте при введении ацетаминофена (парацетамол) в периоперационном периоде в сочетании с габапентином и нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП) [186]. Также есть сведения о целесообразности регулярного применения парацетамола в послеоперационном периоде (каждые 6 часов, а не при необходимости) с целью поддержания концентрации в плазме крови на уровне 10-20 мкг/мл [187, 188]. При этом, было опытным путем доказано, что анальгетический эффект парацетамола не зависит от способа введения [189].

По данным литературы, при использовании НПВП (ибупрофен, кеторолак, рофекоксиб и т.д.) достигается хороший анальгетический эффект в послеоперационном периоде не только за счет угнетения синтеза простагландинов из арахидоновой кислоты [190-192], но и за счет прямого спинального действия. Нестероидные противовоспалительные препараты блокируют гипералгезию, вызванную активацией спинального глутамата [193]. Michelet D. с соавторами (2012) показали снижение потребления опиоидов, уменьшение тошноты и рвоты в послеоперационном периоде у детей, получавших в периоперационном периоде НПВП [194]. В России разрешены для применения у детей до 16 лет ибупрофен и парацетамол. Всемирная Организация Здравоохранения (ВОЗ) официально признает только эти два препарата в качестве НПВП, полностью отвечающих критериям безопасности и эффективности в педиатрической практике [195].

Таким образом, определена тенденция к сокращению использования опиоидов в педиатрической практике. Регионарные методы анальгезии обеспечивают хороший контроль над уровнем боли у прооперированных по поводу ортопедической патологии детей и снижают потребность в наркотических анальгетиках. Наилучший же эффект лечения послеоперационной боли достигается за счет применения анальгетиков разных фармакологических групп,

проявляющих аддитивные или синергические свойства по отношению друг к другу, и имеющие разный профиль побочных явлений.

#### **1.4 Оценка интенсивности послеоперационной боли у детей с тяжелыми формами ДЦП**

Начальным этапом терапии боли является объективная оценка ее интенсивности. У детей с ДЦП и сопутствующими когнитивными нарушениями, разной степени выраженности, особенно актуальны такого рода диагностические мероприятия [196-198]. В зоне риска оказываются дети неспособные самостоятельно сообщить о боли, и требующие специальных шкал для оценки их уникального поведения [199].

Ряд авторов показали, что 90% детей с тяжёлыми формами ДЦП, испытывают рецидивирующую боль как минимум в течение года, при этом у 75 % из них болевые ощущения возникают еженедельно, а у 50 % длительность болевых эпизодов превышает 9 часов [22, 23, 200, 201]. Дети с ограниченными возможностями (когнитивные и/или физические) в четыре раза чаще госпитализируются, в восемь раз дольше пребывают в стационаре, в два раза чаще посещают отделения реанимации и интенсивной терапии [202].

По мнению Julia Harris с соавторами (2016) в случае выявления боли, подтвержденной высокими баллами оценочных шкал у невербального ребенка, медицинский персонал должен сначала внести изменения в факторы окружающей среды (температура, шум и т.д), положение ребенка в кровати, произвести гигиенические мероприятия. После этого повторно выполнить оценку боли по шкалам и скорректировать терапию. Целью объективизации боли является подбор оптимальной дозы анальгетика для конкретного пациента, устранение или уменьшение дискомфорта до приемлемого уровня без побочных эффектов терапии [203].

Разработано и испытано множество мер боли для детей с когнитивной инвалидностью. В большинстве случаев эти шкалы имеют одинаковый контент, направленный на оценку поведения, но отличающиеся по степени участия

опекунов или родителей в составлении болевого статуса, психометрическими свойствами и клинической пригодностью. Quinn R. Crosta с соавторами (2014) оценивали пригодность мер боли у госпитализированных детей с нарушением познавательной функции, находящихся в отделении реанимации и интенсивной терапии. Сравнивались четыре шкалы: шкала оценки послеоперационной боли у некоммуникативных детей - the Non-Communicating Child Pain (NCCPC-PV), индивидуальная числовая рейтинговая шкала боли - the Individualized Numeric Rating Scale (INRS), профиль послеоперационной боли - Persistent postsurgical pain (PPP) и пересмотренная шкала «Лицо», «Ноги», «Активность», «Крик и Утешительность» - the revised Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability scale (r-FLACC). Была подтверждена достоверность и надежность всех четырех шкал, но степень клинической применимости оказалась выше у шкалы r-FLACC [198]. В пользу меры боли r-FLACC свидетельствуют исследования Voepel-Lewis с соавторами (2008) и Chen-Lim с соавторами (2012). Авторы акцентируют внимание на необходимости уменьшения длительности оценки боли, в условиях дефицита времени у медицинского персонала отделения реанимации и интенсивной терапии. Шкала r-FLACC позволяет быстро определить болевой статус пациента как средним медицинским персоналом, так и врачом [160, 204].

Ramelet A. C. с соавторами (2007) рекомендовали для клинического применения многомерную оценочную шкалу боли - the Multidimensional Assessment Pain Scale (MAPS), разработанную для измерения послеоперационной боли у детей раннего возраста в критических состояниях [205]. У пациентов с сохраненными когнитивными и коммуникативными способностями «золотым стандартом» в оценке интенсивности послеоперационной боли, является самоотчет. Также могут быть использованы аналоговая шкала лиц Wong-Baker и модифицированная шкала боли Hannallah [206].

Таким образом, пациенты с ДЦП и сопутствующими когнитивными нарушениями нуждаются в специальных шкалах для оценки их уникального болевого поведения. Шкала r-FLACC позволяет медицинскому персоналу быстро и достоверно оценить интенсивность боли в периоперационном периоде у

невербального ребенка, подобрать корректные дозы анальгетиков и создать оптимальные условия для ранней реабилитации.

### **1.5 Седация детей с ДЦП в раннем послеоперационном периоде**

Седация в раннем послеоперационном периоде является важным этапом ведения детей с ДЦП. Основная цель ее заключается в обеспечении физического и психологического комфорта. На практике оптимальная седация описывается как состояние, при котором пациент сонлив, отзывчив на внешние раздражители, но не подвергается их воздействию, имеет минимальную двигательную активность. [207-209].

Психомоторное возбуждение у детей с тяжелыми нарушениями психического развития при отсутствии или недостаточной седации осложняет ранний послеоперационный период. Данное состояние может увеличивать риск самопроизвольного удаления катетеров, дренажей, подвергает непосредственной опасности самих пациентов [210, 211], вызывает стойкие травмирующие воспоминания о пребывании в отделении реанимации [101]. Оптимальная глубина медикаментозного сна для каждого ребенка индивидуальна и зависит от основного и сопутствующего заболеваний, тяжести состояния [211]. Vet N. J. с соавторами (2013) оценили уровень седации у 1163 детей от 0 до 18 лет. В 57,6 % случаев выявлена оптимальная глубина седации, в 10,6 % недостаточная, в 31,8 % избыточная [211]. Медикаментозный сон в послеоперационном периоде уменьшает спастический тонус мышц, болевой синдром и обеспечивает раннее начало реабилитационных мероприятий [25]. Злоупотребление седативными средствами может привести к передозировке, длительному пребыванию в отделении интенсивной терапии, увеличению времени протезирования функции внешнего дыхания, лекарственной зависимости [202].

Дексмедетомидин - новый высокоселективный агонист  $\alpha_2$ -адренорецепторов, одобренный для использования у пациентов всех возрастов. Он применяется как для седации, так и для купирования психических расстройств в периоперационном периоде. Данный препарат обеспечивает хороший седативный



эффект, не оказывает значительного депрессивного действия на сердечно-сосудистую и дыхательную системы, не вызывает привыкания. За счет короткого периода полувыведения обладает дозозависимым эффектом, позволяя достичь поверхностного и глубокого уровня сна [212, 213]. Sperotto F. с соавторами (2019) в своей работе изучали эффективность дексмететомидина у пациентов в критическом состоянии и подтвердили целесообразность его назначения детям младшего возраста [214].

Бензодиазепины являются наиболее часто используемыми седативными средствами. Мидазолам, в отличие от других препаратов своей группы, эффективно купирует патологическую мышечную спастичность, предотвращает возникновение эпилептических приступов, обладает быстрым началом и короткой продолжительностью действия, низкой частотой возникновения тромбофлебитов и боли при инъекциях, а также минимальным влиянием на сердечно-сосудистую и респираторную системы. Эти свойства делают мидазолам ценным седативным средством, которое можно вводить путем непрерывной внутривенной инфузии у детей с ДЦП [215].

Аналгоседация фентанилом позволяет в кратчайшие сроки добиться медикаментозного сна и аналгезии с минимальным воздействием на гемодинамику. Низкая частота побочных эффектов позволяет считать его одним из лучших обезболивающих средств [216]. Ivach W. с соавторами (2017) утверждают, что непрерывные опиоидные инфузии хотя и используются обычно в качестве основных схем седации/анальгезии для детей, тем не менее, приводят к угнетению дыхания, развитию устойчивости к наркотическим анальгетикам и последующей абстиненции при сужении или прекращении терапии. По данным авторов толерантность развивается у 78 % детей, а у половины уже в течение первых 24 часов. [217].

Moitra V. K. с соавторами (2016) считают, что продленная инфузия низких доз кетамина помогает уменьшить возбуждение, облегчить боль при отмене опиоидов или бензодиазепинов, потенциально справиться с депрессией и тревогой у критически больных пациентов [218].

При определении глубины седации пациента, оценки эффективности применяемого препарата, необходимо пользоваться действенными инструментами измерения. Harris J. с соавторами (2016) выделила поведенческую шкалу COMFORT-B (COMFORT-Behavior) и шкалу состояния SBS (State Behavioral Scale) как надежные меры седации у пациентов в критическом состоянии [203, 219]. Boerlage A. A. с соавторами (2015) продемонстрировали применимость шкалы COMFORT-B для динамической оценки дистресса ребенка и эффективности фармакологического лечения [220]. Еще одним широко известным и проверенным инструментом измерения глубины медикаментозного сна у больных в отделении реанимации является рейтинговая шкала Рамсей (RSS). Четкая формулировка каждого пункта делает ее понятной и результативной [221, 222].

Распространенность делирия у детей в критическом состоянии находится в диапазоне от 4 % до 56 % в возрастной группе от 0 - 2 лет [223, 224]. Данное острое состояние увеличивает длительность пребывания пациентов в отделении интенсивной терапии и повышает расходы на здравоохранение [225]. Раннее выявление психоза у детей является неотложной медицинской проблемой, поскольку лечение может минимизировать отсроченные осложнения, способствует началу ранней реабилитации, сокращает сроки пребывания в стационаре. Kerson A. G с соавторами (2016) утверждают, что шкала возбуждение/седация Richmond (RASS) является единственным инструментом, который интуитивно понятен и прост в использовании. Шкала дает возможность объективно оценить, ажитацию и седацию, контролировать состояние пациентов с протезированной функцией дыхания, увеличивать точность титрования седативных средств. Использование RASS важно для повышения узнаваемости гипоактивных и гиперактивных форм делирия [226]. Шкала седации/ажитации Райкера (RSAS) являются еще одним хорошо известным инструментом определения возбуждения/седации, проверенным в отделениях интенсивной терапии хирургического профиля [227]. Khan B. A. с соавторами (2012) отмечают, что RSAS, как и RASS могут использоваться взаимозаменяемо с целью диагностирования ажитации у детей [228].

Таким образом, седация в раннем послеоперационном периоде у пациентов с ДЦП направлена на обеспечение физического и психологического комфорта. Медикаментозный сон уменьшает спастический тонус мышц, болевой синдром и способствует раннему началу реабилитационных мероприятий. Шкалы возбуждение/седация Richmond и седации Рамсей (RSS) интуитивно понятны, просты в использовании и являются действенными мерами оценки возбуждения и седации.

### **1.6 Влияние антиконвульсантов на безопасность регионарной анестезии у детей с ДЦП**

О возможном побочном влиянии на органы кроветворения и систему гемостаза (анемия, тромбоцитопения, снижение содержания фибриногена и агрегации тромбоцитов) сообщается в официальных инструкциях по применению большинства антиконвульсантов. Вальпроевая кислота (ВК) является одним из широко назначаемых противоэпилептических препаратов у детей. Коагулопатия, вызванная ВК, особенно актуальна в периоперационном периоде и оценивается в диапазоне от 4 % до 20,7 % случаев [229, 230]. Ко С. Н. с соавторами (2001), Ben Mahmoud L. с соавторами (2017) утверждают, что концентрация ВК в плазме крови более 450 мкмоль/л, или суточная доза более 40 мг/кг, должны насторожить врача в плане риска развития тромбоцитопении [231, 232].

Köse G. с соавторами (2009) отметили снижение уровня факторов VII, VIII, количества тромбоцитов, С белка, фибриногена даже во время краткосрочной терапии вальпроевой кислотой у детей [233]. Koenig S. с соавторами (2008) зарегистрировали вальпроат-индуцированную тромбоцитопению у 8 % пациентов, снижение уровня фибриногена ниже нормального предела у 50 %, снижение уровня фактора XIII в плазме до субнормальных значений у 17 % пациентов. Авторы также выявили значительные снижения антитромбина III, протромбинового времени (ПВ), активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ). При этом тромбоэластография зарегистрировала изменение функции тромбоцитов в 47 % случаев, но ни у одного пациента не было признаков кровотечения [234].

Israeli L. A. с соавторами (2010) опубликовали данные анализа системы гемостаза на основе лабораторных биохимических и тромбоэластографических показателей у 26 пациентов с различными нейрохирургическими заболеваниями на фоне приема антиконвульсантов. Умеренные изменения в свертывающей системе крови были обнаружены у всех пациентов на этапе госпитализации, а в двух случаях выявлены хронические субдуральные гематомы в позднем послеоперационном периоде, требующие оперативного лечения [235].

Рецидивирующий эпистаксис является основным клиническим признаком комбинации сниженных параметров коагуляции крови (дефицит фактора XIII, тромбоцитопения, снижение фактора Виллебранда (VWF)), наблюдающийся у пациентов с терапией антиконвульсантами [236]. Schädlich D. с соавторами (2010) также сообщают о риске уменьшения количества тромбоцитов и тенденции к носовому кровотечению у пациентов с монотерапией ВК [237].

Riten Kumar с соавторами (2019) в своей статье описывают случаи массивных кровотечений во время ортопедических оперативных вмешательств у детей на фоне противоэпилептической терапии. При этом, во взрослых когортах с сопоставимым уровнем коагулопатии и соответствующими оперативными вмешательствами кровотечений не выявлено. Также авторы предположили взаимосвязь между влиянием вальпроевой кислоты на гемостаз и приобретенной болезнью Виллебранда [230]. Eberl W. с соавторами (2009) изучили факторы свертывания крови 50 детей с целью выявления частоты и клинической значимости приобретенного синдрома Виллебранда. Были зарегистрированы случаи снижения уровня VWF, но ни у одного пациента не развилась характерная клиническая картина [238]. По мнению Zighetti M. L. с соавторами (2015) вальпроевая кислота, присутствуя в кровотоке в терапевтических концентрациях, не нарушает гемостаз. Следовательно, длительное лечение не вызывает значимых нарушений коагуляции и первичного гемостаза [239].

Parisa Nasr Esfahani с соавторами (2019) сообщают, что тромбоцитопения является дозозависимым осложнением терапии ВК и регистрируется в широком диапазоне от 1 % до 32 % пациентов различных возрастных групп. Дети склонны к

тромбоцитопении из-за применения более высоких доз препарата по сравнению со взрослыми пациентами. При этом, распространенным и главным образом обратимым побочным эффектом противоэпилептических препаратов является повышение уровня сывороточных трансаминаз. В редких случаях может развиваться индуцированный вальпроевой кислотой гепатит [240]. По данным ряда авторов большинство антиконвульсантов подвергаются печеночному метаболизму. В результате биологической трансформации образуются токсические продукты (4-ен-вальпроевая кислота, карбомазепин-10,11-эпоксид и другие), которые при длительном воздействии могут приводить к поражению печени [241-243]. Ингибирующее действие противоэпилептических препаратов на печеночные ферменты в условиях низкой адсорбции витамина К и фолиевой кислоты в пищеварительном тракте способствуют развитию дефицита факторов свёртывания крови и мегалобластной анемии [244].

Meijboom R. W. с соавторами (2017) не выявили явной распространенности гепатотоксичности среди пациентов, принимающих вальпроевую кислоту. По их данным повышение уровня трансаминаз диагностируется часто, но токсическое поражение печени тяжелой степени - явление редкое. Распространенность изменений в общем анализе крови варьирует от 0,6 до 27,8 %, наблюдается в первые годы терапии и обычно протекает бессимптомно. Долгосрочный мониторинг в лечении ВК необходим только при корректировке дозы, сочетанном медикаментозном лечении или сопутствующей патологии. В неосложненных случаях ежегодное лабораторное наблюдение может быть прекращено после 2 лет лечения ВК [245].

Рекомендаций, касающихся регионарной анальгезии у пациентов, получающих антиконвульсанты, немного. Claude Abdallah (2014) советует проводить оценку рисков осложнений перед нейроаксиальными методами обезболивания у пациентов с факторами риска (возраст, длительное лечения ВК, высокая доза, женский пол) и у лиц с комплексной терапией препаратами, влияющими на фармакологию ВК, или обладающих антикоагулянтными свойствами [246].

Таким образом, большинство антиконвульсантов оказывают побочное действие на органы кроветворения и систему гемостаза. Частым клиническим признаком комбинации сниженных параметров коагуляции крови является рецидивирующий эпистаксис, а в редких случаях массивные периперационные кровотечения и гематомы, требующие хирургического вмешательства. Целесообразность применения нейроаксиальных или периферических блокад у пациентов с эпилепсией на фоне противосудорожной терапии должна определяться индивидуально с учетом рисков и преимуществ региональных методов обезболивания.

## 1.7 Резюме

Современная концепция оперативного лечения спастических вывихов и подвывихов бедер у детей с тяжелыми формами ДЦП позволяет снизить болевой синдром, устранить порочное положение бедра, улучшить условия ухода за пациентом.

Реконструктивные или паллиативные вмешательства на тазобедренном суставе сопряжены с рядом особенностей, определяющих риск развития ближайших и отсроченных осложнений. Факторы риска могут быть связаны с коморбидным фоном пациента, базовой медикаментозной терапией, методами анестезиологической защиты, тяжестью хирургического лечения.

Хирургической особенностью этих операций является высокая степень травматичности, костное кровотечение. Среди сопутствующих заболеваний следует отметить наличие у большинства пациентов хронического болевого синдрома, когнитивной инвалидности разной степени выраженности, эпилепсии, гидроцефалии, выраженной нутритивной недостаточности. К особенностям анестезиологического обеспечения можно отнести исходные трудные дыхательные пути, геморрагические и инфекционные осложнения на фоне регионарных методов анальгезии.

Определенно, обеспечение безопасности периперационного периода представляется важной проблемой, от решения которой зависит конечный

результат хирургического лечения и дальнейшая социальная реабилитация пациентов с ДЦП.

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### 2.1 Нулевая гипотеза

Нулевая гипотеза основана на следующих предположениях:

1. Сопутствующая эпилепсия и гидроцефалия у детей со средними и тяжёлыми формами ДЦП не влияют на эффективность продлённой эпидуральной анальгезии и не увеличивают риск осложнений при её использовании.
2. Продлённая анальгезия бедренного нерва в сочетании с однократной блокадой седалищного нерва и продлённая эпидуральная блокада одинаково эффективны в отношении контроля над болью и безопасны при операциях на тазобедренном суставе у детей с ДЦП.
3. Аналгоседация фентанилом и седация бензодиазепинами обеспечивают одинаковый психоэмоциональный комфорт, не влияют на потребность в дополнительном обезболивании и риск осложнений в ближайшем послеоперационном периоде
4. Базовая противосудорожная терапия не влияет на показатели системы гемостаза и риск геморрагических осложнений на фоне ПЭА или периферических блокад у детей с ДЦП и сопутствующей эпилепсией.

### 2.2 Общие сведения

Объектом исследования стали дети (235 человек) со средней и тяжелой степенью тяжести ДЦП (III-V уровень по GMFCS), которым были выполнены односторонние многоуровневые вмешательства на нижних конечностях по поводу спастических вывихов (подвывихов) бёдер.

Работа проводилась на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Министерства Здравоохранения Российской Федерации в период с 2018 г. по 2020 годы.

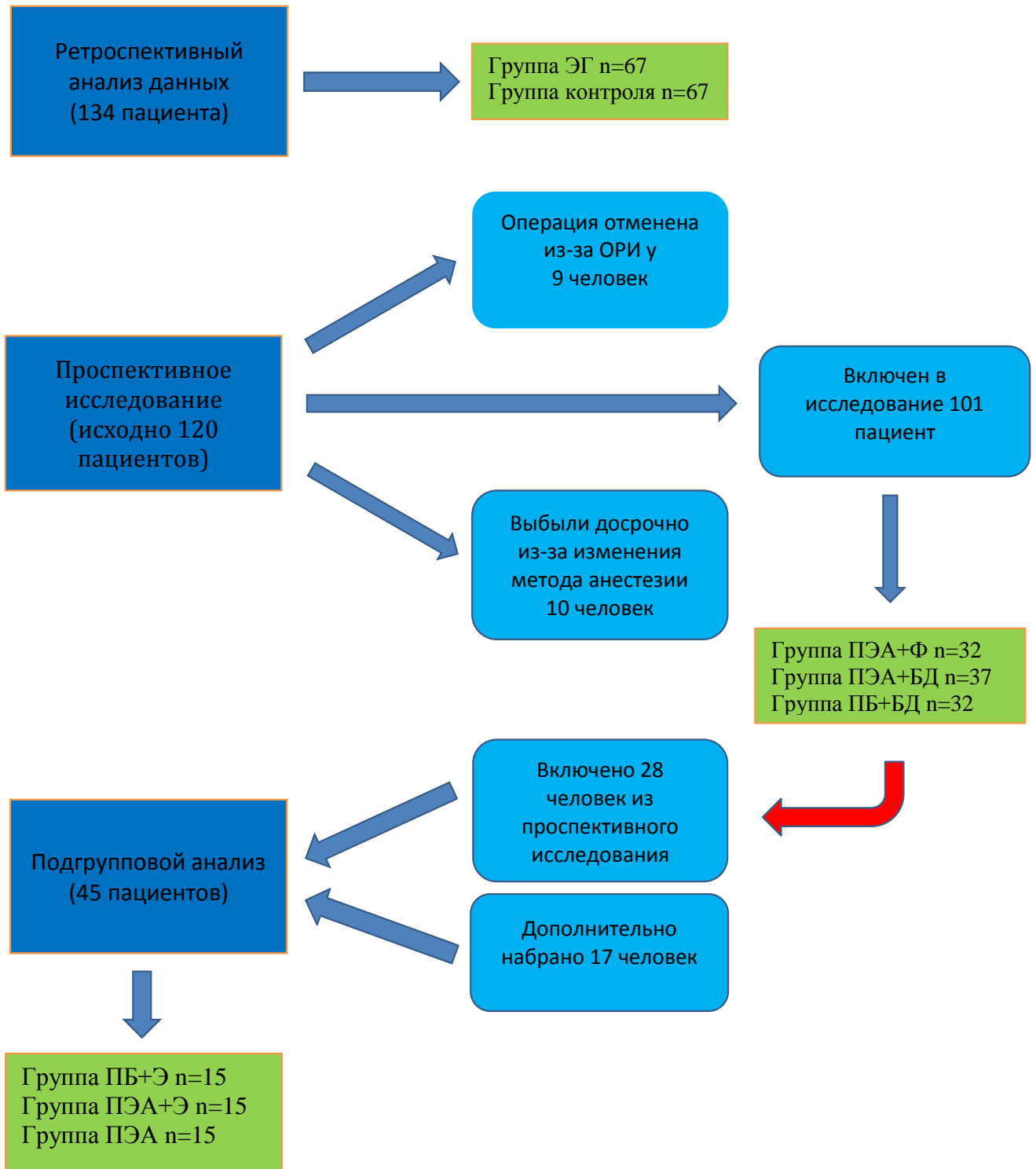


Исследование одобрено локальным этическим комитетом (протокол № 5 от 21.12.2017 г.). У всех пациентов получено добровольное информированное согласие на участие в научной программе. Ретроспективные данные были обработаны в соответствии с законом «О персональных данных» № 152-ФЗ от 27.07.2006 г. с изменениями от 01.09.2015 г.

Все 235 пациентов были оперированы на базе ортопедического отделения №6, анестезиологическая защита и этап послеоперационной интенсивной терапии обеспечен отделением анестезиологии и реанимации. Комплекс клинико-биохимических и гемостазиологических анализов выполнен в клинико-биохимической лаборатории института, тромбоэластографические исследования – в отделении анестезиологии и реанимации.

### **2.3 Дизайн исследования**

Работа представлена ретроспективным анализом (134 пациента), проспективной частью (101 пациент) и подгрупповым исследованием (45 пациентов). Общая структура работы представлена на рисунке 2.1



ПБ+БД – периневральная блокада и седация бензодиазепинами;  
 ПБ+Э – периневральная блокада и эпилепсия;  
 ПЭА – продленная эпидуральная анальгезия;  
 ПЭА+БД – продленная эпидуральная анальгезия и седация бензодиазепинами;  
 ПЭА+Ф – продленная эпидуральная анальгезия и аналгоседация фентанилом;  
 ПЭА+Э – продленная эпидуральная анальгезия и эпилепсия;  
 ЭГ – эпилепсия и гидроцефалия;

Рисунок 2.1 - Структура исследования

## 2.4 Клиническая характеристика пациентов и групп исследования

### 2.4.1 Ретроспективный анализ данных

Данные были получены из архивных историй болезней ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» за период с января 2015 года по март 2018 года. Пациенты отбирались методом сплошной стратифицированной по полу выборки по следующим, общим для всех ретроспективных данных **критериям включения:**

1. возраст от 3 до 17 лет;
2. средняя или тяжелая формы ДЦП (III-V уровень по системе классификации основных двигательных функций, Gross Motor Function Classification System, (GMFCS));
3. одно- или двусторонние спастические вывихи и подвывихи бедер;
4. наличие сопутствующей эпилепсии и (или) компенсированной ВПШ гидроцефалии (для пациентов 1-й ЭГ группы);
5. анестезиологическое обеспечение – общая ингаляционная анестезия с искусственной вентиляцией легких (ИВЛ) в сочетании с продленной эпидуральной анальгезией.

#### **Критерии исключения:**

1. некомпенсированная гидроцефалия

**Фактор деления на группы:** наличие сопутствующей эпилепсии и (или) компенсированная ВПШ гидроцефалии.

Таким образом, для решения задачи №1 была отобрана медицинская документация 134 пациентов.

### Общая характеристика выборки

В зависимости от наличия или отсутствия сопутствующей эпилепсии и гидроцефалии все пациенты были разделены на 2 равные группы по 67 детей. В них вошло по 42 (62,7 %) мальчика и 25 (37,3%) девочек. Среднее значение и стандартное отклонение (СО) возраста в группах составило 8,5 (4,3) и 8,4 (3,5) года.

Из 134 человек, включенных в исследование, 67 (50 %) имели сопутствующую эпилепсию и/или гидроцефалию и распределены в 1-ю ЭГ (эпилепсия и гидроцефалия) группу, данные представлены в таблице 2.1. Во 2-ю группу контроля вошли 67 (50 %) из 134 пациентов, не имеющих вышеуказанной сопутствующей патологии.

Таблица 2.1 – Эпилепсия и гидроцефалия у пациентов группы ЭГ  
Количество пациентов, n (доля %)

| Группа |                    | Сопутствующая патология  |                 | Терапия<br>антиконвульсантами |                |
|--------|--------------------|--------------------------|-----------------|-------------------------------|----------------|
| ЭГ     | 67 из 134<br>(50%) | Гидроцефалия             | 7 из 67 (10%)   | Получали                      | Не получали    |
|        |                    | Гидроцефалия и эпилепсия | 6 из 67 (9%)    | 35 из 60<br>(58%)             | 25 из 60 (42%) |
|        |                    | Эпилепсия                | 54 из 67 (81 %) |                               |                |

Статистически значимых различий по частоте встречаемости других сопутствующих заболеваний в исследуемых группах зарегистрировано не было. Данные представлены в таблице 2.2.

Таблица 2.2 - Сопутствующая патология детей с ДЦП

Количество пациентов, n (доля %)

| Группы<br>(n=134)                           | Орофарингеальная недостаточность |            | Дефицит массы тела | Коммуникативные нарушения |            | Задержка психического развития | Задержка физического развития | Патология |        |        |        |
|---|----------------------------------|------------|--------------------|---------------------------|------------|--------------------------------|-------------------------------|-----------|--------|--------|--------|
|   | умеренная                        | выраженная |                    | умеренные                 | выраженные |                                |                               | мозга     | глаз   | сердца | ЖКТ    |
| 1-я<br>ЭГ<br>(n=67)                         | 10(15)                           | 7(10)      | 41(61)             | 28(42)                    | 18(27)     | 40(60)                         | 29(43)                        | 6(9)      | 23(34) | 14(21) | 17(25) |
| 2-я<br>Контроль<br>(n=67)                   | 5(7)                             | 2(3)       | 32(48)             | 27(40)                    | 12(18)     | 33(49)                         | 31(46)                        | 5(7)      | 25(37) | 12(18) | 11(16) |
| p   | 0.17                             | 0.09       | 0.12               | 0.86                      | 0.21       | 0.23                           | 0.73                          | 0.75      | 0.72   | 0.66   | 0.20   |
| Примечание - Критерий $\chi^2$ ; $p > 0,05$ |                                  |            |                    |                           |            |                                |                               |           |        |        |        |

По основным факторам, влияющим на результаты анализа, пациенты в группах также статистически значимо не отличались. Данные представлены в таблице 2.3.

Таблица 2.3 - Ретроспективное исследование. Общая характеристика пациентов

| Критерий  |                | ЭГ         | Контроль  | P*** |
|---|----------------|------------|-----------|------|
| *Пол  | мальчики       | 42         | 42        | 1.0  |
|   | девочки        | 25         | 25        |      |
| **Возраст (лет)   |                | 8,5(4,3)   | 8,4(3,5)  | 0.8  |
| **Вес (кг)  |                | 19,6 (9,3) | 21 (7,9)  | 0,3  |
| *Риск по МНОАР  | III степень    | 24         | 32        | 0,1  |
|   | IV степень     | 43         | 35        |      |
| *Уровень GMFCS  | III-IV уровень | 29         | 33        | 0,4  |
|   | V уровень      | 38         | 34        |      |
| *Количество манипуляций за одну операционную сессию       | 1              | 3          | 5         | 0,1  |
|   | От 2 до 5      | 41         | 30        |      |
|   | От 6 до 10     | 23         | 32        |      |
| **Время анестезии   | минуты         | 162 (45)   | 163 (40)  | 0,9  |
| **Время операции  | минуты         | 114 (39)   | 122 (37)  | 0,2  |
| **Объем интраоперационной инфузии (мл/кг/ч)               |                | 27 (11)    | 26 (9,3)  | 0,4  |
| **Доза фентанила на интубацию трахеи (мкг/кг)             |                | 5,4 (1,6)  | 5,2 (2,0) | 0,08 |
| **Интраоперационная доза наропина (мг/кг/ч)               |                | 0,8 (0,3)  | 0,8 (0,2) | 0,9  |
| **Объем послеоперационной инфузии (мл/кг/ч)               |                | 2,1 (0,6)  | 2,1(0,7)  | 0,5  |
| Примечание:   |                |            |           |      |
| *Указано количество пациентов (n)                         |                |            |           |      |
| ** Указано среднее значение и стандартное отклонение (СО) |                |            |           |      |
| ***Критерий $\chi^2$ ; однофакторный дисперсионный анализ |                |            |           |      |

### Методика интраоперационной аналгезии

Под общей анестезией, в стерильных условиях, в положении ребенка лежа на боку с максимально согнутыми нижними конечностями в тазобедренных суставах и коленями, приведенными к животу, в промежутке L3 - L4 иглой Tuохи 18 G осуществлялась пункция эпидурального пространства с идентификацией методом «потери сопротивления». Через просвет пункционной иглы вводился катетер 20 G и продвигался на глубину 2 - 3 см в краниальном направлении. После чего игла удалялась, катетер в месте выхода на кожу фиксировался устройством Epi-Fix®

(Convatec, Великобритания), а на всем остальном протяжении укладывался вдоль позвоночника и закреплялся лейкопластырем. К дистальному концу катетера присоединялся адаптер типа «Луер», производилась аспирационная проба. После этого в эпидуральное пространство одновременно болюсно вводился 0,5 % наропин в дозе 2 мг на 1 кг массы тела. Повторное интраоперационное введение анестетика производилось по 1/2 от первоначального объема каждые последующие 2 часа.

### **Методика послеоперационной аналгезии**

Послеоперационное обезболивание в АиР (отделении анестезиологии и реанимации) проводилось методом продленной эпидуральной аналгезии наропином 0,2 % в дозе 0,3 мг на 1 кг массы тела в час с помощью эластомерной помпы. С целью аналгоседации внутривенно микроструйно вводился фентанил из расчета 1,5 мкг на 1 кг массы тела в час в течение всего времени пребывания в отделении реанимации. Нестероидные противовоспалительные средства (парацетамол) пациентам во всех группах назначались при необходимости по решению реаниматолога.

#### **Критерии оценки:**

1. гемодинамические показатели (уровень среднего артериального давления (АДср), частота сердечных сокращений (ЧСС));
2. количество осложнений;
3. потребность в дополнительном введении аналгетиков в послеоперационном периоде.

### **2.4.2 Проспективное исследование**

Исследование выполнено в период с января 2018 г. по декабрь 2019 г.

**Структура работы** – проспективное, рандомизированное, сравнительное, клиническое исследование. Рандомизация проведена методом генерации случайных чисел ([www.randomization.com](http://www.randomization.com)).

В общую популяцию вошел 101 пациент в соответствии со следующими **критериями включения:**

1. возраст от 3 до 17 лет;
2. средняя или тяжёлая формы ДЦП - III-V уровень по GMFCS;
3. наличие сопутствующей эпилепсия и (или) компенсированной ВПШ гидроцефалии;
4. одно- или двусторонние вывихи бёдер;
5. односторонние паллиативные или реконструктивные вмешательства на тазобедренном суставе в сочетании с многоуровневой сухожильно-мышечной пластикой нижней конечности

**Критерии исключения:**

1. двусторонние реконструктивные вмешательства на тазобедренных суставах за одну операционную сессию;
2. невыполнение протокола исследования.

**Критерии досрочного выбывания:**

1. Нарушение схемы обследования и (или) лечения;
2. Изменение метода анестезии во время операции.

В случаях досрочного выбывания сведения об участнике извлекались из базы данных и не использовались в последующем анализе, а его место занимал следующий отвечающий критериям отбора пациент.

Таким образом, исходно было отобрано 120 участников, у 9 пациентов плановое оперативное лечение отменено в связи с выявленной острой респираторной инфекцией, 10 выбыли досрочно по причине изменения метода анестезии во время операции. Для решения задач №2 и №3 в анализ включен 101 ребенок.

**Длительность наблюдения** - от момента поступления пациента в операционную до 6 утра следующего после операции дня.

**Общая характеристика выборки**

Из 101 ребёнка, включенного в исследование, было 60 (59,4 %) мальчиков и 51 (40,6 %) девочка. В зависимости от способа периоперационной аналгезии, пациенты распределены в 3 группы, сопоставимые между собой по основным



факторам, влияющим на результаты и исход лечения, данные представлены в таблице 2.4.

Таблица 2.4 - Проспективное исследование. Общая характеристика пациентов

| Критерий   |                          | ПЭА+Ф        | ПЭА+БД      | ПБ+БД        | P*** |
|--|--------------------------|--------------|-------------|--------------|------|
| *Пол   | мальчики                 | 19           | 20          | 21           | 0,6  |
|  | девочки                  | 13           | 17          | 11           |      |
| **Возраст (лет)  |                          | 8,8 (3,5)    | 8,4 (4,0)   | 8,4 (4,1)    | 0,9  |
| **Вес (кг)   |                          | 22,4 (8,6)   | 22,5 (13,9) | 20,8 (8,9)   | 0,7  |
| *Риск по МНОАР   | III степень              | 15           | 20          | 15           | 0,7  |
|  | IV степень               | 17           | 17          | 17           |      |
| *Уровень GMFCS   | III-IV                   | 17           | 21          | 20           | 0,7  |
|  | V                        | 15           | 16          | 12           |      |
| *Коморбидный фон   | эпилепсия                | 20,7% (12)   | 25,9% (15)  | 22,4% (13)   | 0,5  |
|  | гидроцефалия             | 6,9% (4)     | 12% (7)     | 5,2% (3)     |      |
|  | эпилепсия и гидроцефалия | 0% (0)       | 5,2% (3)    | 1,7% (1)     |      |
| *Количество манипуляций за одну операционную сессию  | 1                        | 0% (0)       | 11% (4)     | 6% (2)       | 0,4  |
|  | От 2 до 5                | 59% (19)     | 57% (21)    | 63% (20)     |      |
|  | От 6 до 10               | 41% (13)     | 32% (12)    | 31% (10)     |      |
| **Интраоперационная кровопотеря  | Объем (мл)               | 126,6 (49,5) | 99,4 (52,7) | 115,6 (59,6) | 0,1  |
|  | Доля от ОЦК (%)          | 7,6 (2,9)    | 5,9 (3,1)   | 7,5 (3,8)    | 0,1  |
| **Объем интраоперационной инфузии (мл/кг/ч)  |                          | 23,7 (10,0)  | 27,7 (9,0)  | 25,8(10,9)   | 0,2  |
| **Доза фентанила на интубацию трахеи (мкг/кг)  |                          | 5,0 (1,7)    | 5,4 (1,9)   | 5,5 (1,9)    | 0,5  |
| **Интраоперационная доза наропина (мг/кг/ч)  |                          | 0,6 (0,2)    | 0,7 (0,2)   | 0,7(0,2)     | 0,1  |
| **Объем послеоперационной инфузии (мл/кг/ч)  |                          | 2,1(0,6)     | 2,4(0,6)    | 2,4(0,7)     | 0,08 |
| **Послеоперационная доза наропина (мг/ч)   |                          | 6,7 (2,6)    | 6,7 (4,1)   | 6,2 (2,6)    | 0,8  |
| Примечание:<br>*Указано количество пациентов (n)<br>** Указано среднее значение и стандартное отклонение (СО)<br>***Критерий $\chi^2$ ; однофакторный дисперсионный анализ |                          |              |             |              |      |

В первой группе обезболивание проводилось методом продленной эпидуральной анальгезии (ПЭА), седация (аналгоседация) в ближайшем

послеоперационном периоде фентанилом (группа – ПЭА+Ф). Во второй группе использовали ПЭА, седацию осуществляли бензодиазепинами (группа – ПЭА+БД). В третьей группе применяли продлённую анальгезию бедренного нерва в сочетании с однократной блокадой седалищного нерва и послеоперационную седацию бензодиазепинами (группа – ПБ+БД).

Из 101 человека, вошедшего в исследование, 58 (57 %) имели сопутствующую эпилепсию и/или гидроцефалию, данные представлены в таблице 2.5. Среди детей с эпилепсией 28 из 44 (64 %) принимали антиконвульсанты, при этом, терапия не прекращалась как в предоперационном, так и в послеоперационном периодах.

Таблица 2.5 – Эпилепсия и гидроцефалия у пациентов исследуемых групп  
Количество пациентов, n (доля %)

| Сопутствующая патология      |                          |                 | Без эпилепсии и гидроцефалии |
|------------------------------|--------------------------|-----------------|------------------------------|
| Эпилепсия и/или гидроцефалия |                          |                 |                              |
| 58 из 101 (57 %)             |                          |                 | 43 из 101 (43 %)             |
| Эпилепсия                    | Эпилепсия и гидроцефалия | Гидроцефалия    |                              |
| 40 из 58 (69 %)              | 4 из 58 (7 %)            | 14 из 58 (24 %) |                              |
| Терапия антиконвульсантами   |                          |                 |                              |
| Получали                     | Ремиссия                 |                 |                              |
| 28 из 44 (64 %)              | 16 из 44 (36 %)          |                 |                              |

Статистически значимых различий по частоте встречаемости других сопутствующих заболеваний в группах зарегистрировано не было. Данные представлены в таблице 2.6.

Таблица 2.6 - Сопутствующая патология у детей с ДЦП

Количество пациентов, n (доля %)

| Группы<br>(n=101)                           | Орофарингеальная<br>недостаточность |            | Дефицит<br>массы<br>тела | Коммуникативные<br>нарушения |            | Задержка<br>психического<br>развития | Задержка<br>физического<br>развития | Патология |        |        |        |
|---|-------------------------------------|------------|--------------------------|------------------------------|------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------|--------|--------|--------|
|   | умеренная                           | выраженная |                          | умеренные                    | выраженные |                                      |                                     | мозга     | глаз   | сердца | ЖКТ    |
| ПЭА+Ф<br>(n=32)                             | 8(25)                               | 2(6)       | 20(62)                   | 20(62)                       | 10(31)     | 30(94)                               | 13(41)                              | 1(3)      | 12(38) | 4(13)  | 10(31) |
| ПЭА+БД<br>(n=37)                            | 4(11)                               | 3(8)       | 15(41)                   | 14(38)                       | 12(32)     | 30(81)                               | 22(59)                              | 3(8)      | 20(54) | 6(16)  | 11(30) |
| ПБ+БД<br>(n=32)                             | 4(13)                               | 4(13)      | 13(41)                   | 15(47)                       | 12(38)     | 27(84)                               | 19(59)                              | 1(3)      | 15(47) | 3(9)   | 9(28)  |
| p   | 0.23                                | 0.67       | 0.12                     | 0.12                         | 0.85       | 0.71                                 | 0.21                                | 0.54      | 0.39   | 0.70   | 0.96   |
| Примечание - Критерий $\chi^2$ ; $p > 0,05$ |                                     |            |                          |                              |            |                                      |                                     |           |        |        |        |

### **Методики интраоперационной анальгезии**

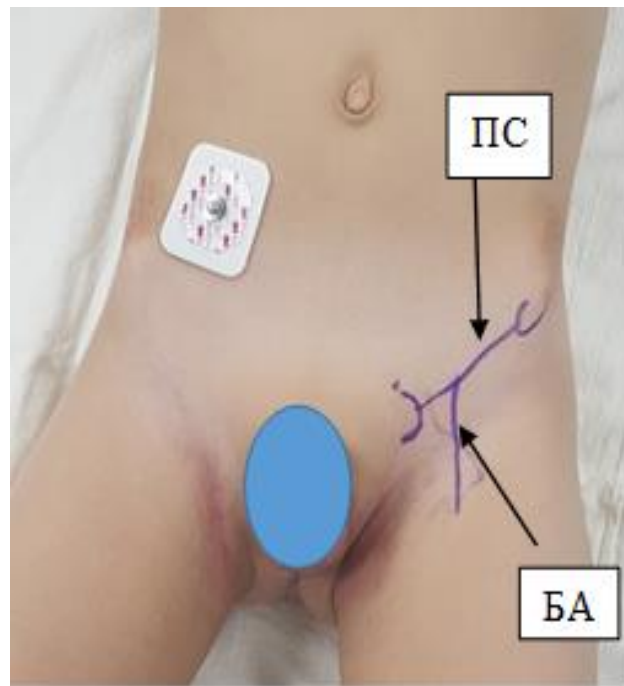
Все дети были прооперированы в условиях сочетанной анестезии: общая ингаляционная анестезия с ИВЛ в 1-ой (ПЭА+Ф) и 2-ой (ПЭА+БД) группах сочеталась с эпидуральной блокадой, а в 3-ей (ПБ+БД) группе – с периферическим блоком (продлённая блокада бедренного нерва в сочетании с однократной анестезией седалищного нерва). В группе ПБ+БД миорелаксанты на индукцию не применялись.

#### **Техника пункции и катетеризации эпидурального пространства**

Техника пункции и катетеризации эпидурального пространства у пациентов ПЭА+Ф и ПЭА+БД групп была выполнена по общепринятой методике, описанной в ретроспективном исследовании.

#### **Техника блокады бедренного и седалищного нервов**

Пациентам в группе ПБ+БД в стерильных условиях, в положении лежа на спине, со слегка отведенной в сторону и ротированной наружи ногой производился вкол иглы PlexoLong Туохи 18 G (PAJUNK®) на 1,5 сантиметра латеральнее бедренной артерии и на 1 сантиметр ниже паховой складки. Далее игла продвигалась параллельно бедренной артерии под контролем периферической нейростимуляции. Сокращение четырехглавой мышцы бедра и «танцующий надколенник» при силе тока 0,5 мА и длительности импульса 0,1 мс указывали на положение кончика иглы в непосредственной близости от бедренного нерва. Через просвет пункционной иглы вводился катетер 20 G на глубину 4 сантиметра за кончик канюли (Рисунок 2.2).



А



Б

Рисунок 2.2 - А – анатомические ориентиры: паховая связка (ПС), бедренная артерия (БА); Б – место вкола

После чего игла удалялась, катетер в месте выхода на кожу фиксировался стерильной повязкой Круопэд® (Медитек «Знамя труда», Россия) на основе полимерной пленки или на нетканной основе (Рисунок 2.3, 2.4). Нефиксированная часть катетера крепилась на животе лейкопластырем и выводилась в подключичную область, а к дистальному концу присоединялся адаптер.



Рисунок 2.3 - Фиксация катетера для продленной анальгезии бедренного нерва повязкой Круопэд® на нетканной основе

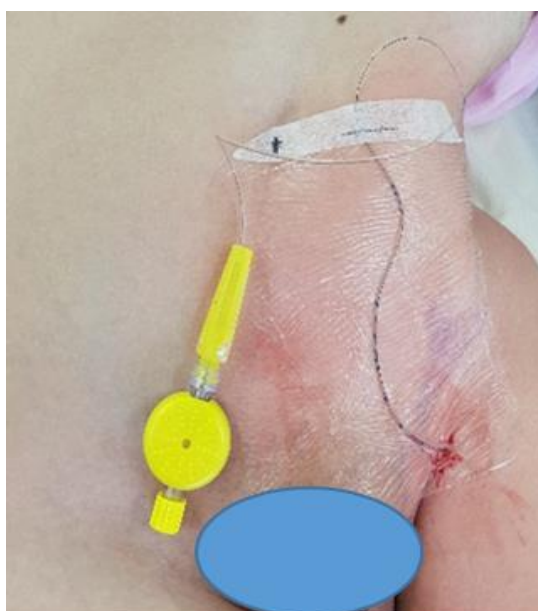


Рисунок 2.4 - Фиксация катетера для продленной анальгезии бедренного нерва повязкой Круопэд® на основе полимерной пленки

В 6 случаях из 40 (15 %) установка катетера для продленной анальгезии бедренного нерва технически была не выполнима, из-за сгибательных и приводящих контрактур в тазобедренном суставе. Эти пациенты были исключены из исследования.

Далее анестезируемая конечность сгибалась в тазобедренном суставе на 90 - 120° и на 90° в коленном суставе. Под контролем периферической нейростимуляции производился вкол иглы UniPlex NanoLine 20 G с фасетным срезом (PAJUNK®) в середину линии, соединяющей большой вертел бедренной кости и бугристую седалищной кости (Рисунок 2.5, 2.6). На глубине 3-5 сантиметров кончик иглы оказывался в непосредственной близости от седалищного нерва, о чем свидетельствовала двигательная реакция в стопе (подошвенное или тыльное сгибание) при силе тока 0,5 мА и длительности импульса 0,1 мс. После аспирационной пробы вводился местный анестетик. Игла извлекалась, а на место пункции накладывалась асептическая повязка.

Общая доза анестетика, применяемая для выполнения периневральных блокад, составила 2 мг/кг 0,15 % наропина, по 1/2 расчетного объема на каждый нерв.

Послеоперационное обезболивание в АиР осуществлялось методом продленной периневральной блокады бедренного нерва наропином 0,2 % в дозе 0,3 мг на 1 кг массы тела в час с помощью эластомерной помпы.

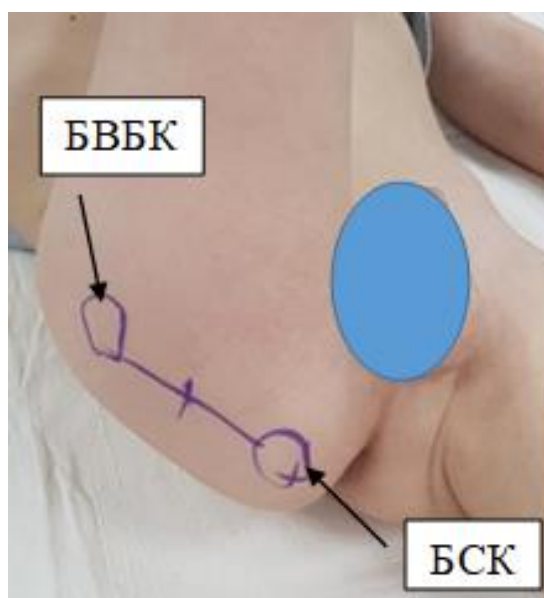


Рисунок 2.5 - Анатомические ориентиры при блокаде седалищного нерва: большой вертел бедренной кости (БВБК), бугристость седалищной кости (БСК)

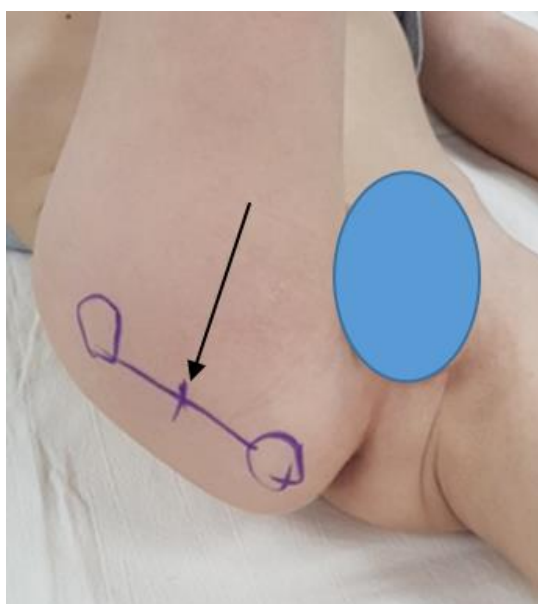


Рисунок 2.6 – Место вкола иглы при блокаде седалищного нерва.

### **Методика седации в отделении реанимации**

С целью аналгоседации в группе ПЭА+Ф вводился фентанил 0,005 % в дозе 1,5 мкг/кг/ч. В группах ПЭА+БД и ПБ+БД применяли седацию бензодиазепинами - мидазолам 0,5 % в дозе 0,05 мкг/кг/ч.

### **Критерии оценки:**

1. гемодинамические показатели (среднее АД и ЧСС);
2. интенсивность болевого синдрома;



3. потребность в дополнительном обезболивании НПВП;
4. потребность в наркотических анальгетиках;
5. уровень возбуждения-седации;
6. глубина седации;
7. анализ осложнений.

**Этапы исследования:**

- интраоперационный;
- при поступлении в отделение АиР;
- через 6 часов после поступления в АиР;
- в 6 часов утра следующего после операции дня.

### **2.4.3 Подгрупповое исследование**

Исследование выполнено в период с января 2018 г. по декабрь 2019 г.

**Структура работы** – проспективное, нерандомизированное, сравнительное, клиническое исследование.

В группу вошли 28 пациентов из проспективной выборки в соответствие со следующими **критериями включения:**

1. возраст от 3 до 17 лет;
2. средняя или тяжёлая формы ДЦП - III-V уровень по GMFCS;
3. сопутствующая эпилепсия на фоне терапии антиконвульсантами вне зависимости от гидроцефалии и способа ее компенсации;
4. одно- или двусторонние вывихи бёдер;
5. односторонние паллиативные или реконструктивные вмешательства на тазобедренном суставе в сочетании с многоуровневой сухожильно-мышечной пластикой нижней конечности.

С целью усиления статистической мощности исследования был произведён добор еще 17 человек, удовлетворяющих критериям включения. Таким образом, для решения задачи №4 отобрано 45 участников.

**Критерии исключения:**

1. двусторонние реконструктивные вмешательства на тазобедренных суставах за одну операционную сессию;
2. гидроцефалия без сопутствующей эпилепсии;
3. ремиссия эпилепсии без медикаментозной терапии;
4. невыполнение протокола исследования.

**Критерии досрочного выбывания:**

1. Нарушение схемы обследования и (или) лечения;
2. Изменение метода анестезии во время операции.

В случаях досрочного выбывания сведения об участнике извлекались из базы данных и не использовались в последующем анализе, а его место занимал следующий отвечающий критериям отбора пациент.

**Длительность наблюдения** - от момента поступления пациента в операционную до 6 утра следующего после операции дня.

**Общая характеристика выборки**

В исследование включено 45 детей, из них 31 (68,8 %) мальчик и 14 (31,2 %) девочек. В зависимости от способа периоперационной анальгезии, все пациенты были распределены на 3 группы, по 15 человек в каждой, сопоставимые между собой по основным факторам, влияющим на результаты и исход лечения. Данные представлены в таблице 2.7.

Таблица 2.7 – Подгрупповое исследование. Общая характеристика пациентов

| Критерий   |                 | ПЭА          | ПЭА+Э         | ПБ+Э         | P*** |
|--|-----------------|--------------|---------------|--------------|------|
| *Пол   | мальчики        | 53% (8)      | 73% (11)      | 80% (12)     | 0,2  |
|  | девочки         | 47% (7)      | 27% (4)       | 20% (3)      |      |
| **Возраст (лет)  |                 | 9 (4)        | 8,4 (3,4)     | 9,1(3,8)     | 0,5  |
| **Вес (кг)   |                 | 23,5 (9,3)   | 19 (5,6)      | 22,2 (11,8)  | 0,2  |
| *Риск по МНОАР   | III степень     | 73% (11)     | 53% (8)       | 67% (10)     | 0,5  |
|  | IV степень      | 27% (4)      | 47% (7)       | 33% (5)      |      |
| *Уровень GMFCS   | III-IV          | 80% (12)     | 60% (9)       | 53% (8)      | 0,2  |
|  | V               | 20% (3)      | 40% (6)       | 47% (7)      |      |
| *Количество манипуляций за одну операционную сессию        | 1               | 6,7% (1)     | 13,3% (2)     | 0% (0)       | 0,4  |
|  | От 2 до 5       | 66,7% (10)   | 73,4% (11)    | 86,7% (13)   |      |
|  | От 6 до 10      | 26,6% (4)    | 13,3% (2)     | 13,3% (2)    |      |
| **Интраоперационная кровопотеря                            | Объем (мл)      | 120,7 (69,2) | 92,3 (31,9)   | 102,3(50,8)  | 0,4  |
|  | Доля от ОЦК (%) | 7 % (3,3 %)  | 6,5 % (2,1 %) | 6,5 % (2,6%) | 0,8  |
| **Объем интраоперационной инфузии (мл/кг/ч)                |                 | 24,4 (9,3)   | 26,8 (9,5)    | 30,2 (12,3)  | 0,3  |
| **Доза фентанила на интубацию трахеи (мкг/кг)              |                 | 4,9 (1,7)    | 5,6 (1,5)     | 5,3 (2,0)    | 0,4  |
| **Интраоперационная доза наропина (мг/кг/ч)                |                 | 0,7 (0,2)    | 0,7 (0,2)     | 0,8(0,2)     | 0,1  |
| **Объем послеоперационной инфузии (мл/кг/ч)                |                 | 2,1 (0,6)    | 2,5 (0,7)     | 2,2 (0,6)    | 0,1  |
| **Послеоперационная доза наропина (мг/ч)                   |                 | 7,2 (2,6)    | 5,7 (1,7)     | 6,7 (3,5)    | 0,3  |
| Примечание:  |                 |              |               |              |      |
| * Указано количество пациентов (n)                         |                 |              |               |              |      |
| ** Указано среднее значение и стандартное отклонение (СО)  |                 |              |               |              |      |
| *** Критерий $\chi^2$ ; однофакторный дисперсионный анализ |                 |              |               |              |      |

В первой (контрольной) группе пациенты были без сопутствующей эпилепсии, а обезболивание проводилось методом продленной эпидуральной анальгезии (ПЭА, n=15). Пациенты 2-ой и 3-ей групп получали базовую противосудорожную терапию по поводу сопутствующей эпилепсии. Во второй группе для периоперационной анальгезии также использовали эпидуральную анальгезию (ПЭА+Э, n=15). В 3-ей группе применяли продленную анальгезию бедренного нерва в сочетании с однократной интраоперационной блокадой седалищного нерва (ПБ+Э, n=15).

Из 45 человек, включенных в исследование, 30 (67%) страдали эпилепсией и получали базовую противосудорожную терапию (пациенты ПЭА+Э и ПБ+Э

групп), которая не прекращалась в предоперационном и послеоперационном периодах. В группе ПЭА+Э у 12 из 15 детей (80%) была назначена монотерапия эпилепсии, у 3 из 15 (20%) – комбинированная терапия более чем одним препаратом. В группе ПБ+Э монотерапию получали 11 из 15 (73%) пациентов, комбинированную - 4 из 15 (27%) соответственно. Данные представлены в таблице 2.8.

**Таблица 2.8 - Структура противосудорожной терапии**

| Группа                                      |                     | Количество пациентов, n (доля %) |          |
|---|---------------------|----------------------------------|----------|
|   |                     | ПЭА+Э                            | ПБ+Э     |
| Вид терапии                                 | Монотерапия         | 12 (80%)                         | 11 (73%) |
|   | Комбинированная     | 3 (20%)                          | 4 (27%)  |
| Препарат                                    | Фенитоин            | 0                                | 1        |
|   | Сульиаам            | 1                                | 0        |
|   | Вальпроевая кислота | 8                                | 7        |
|   | Карбамазепин        | 2                                | 0        |
|   | Леветирацетам       | 4                                | 6        |
|   | Топирамат           | 2                                | 3        |
|   | Оскарбамазепин      | 0                                | 2        |
| Примечание - Критерий $\chi^2$ ; $p > 0,05$ |                     |                                  |          |

Статистически значимых различий по частоте встречаемости сопутствующих заболеваний в исследуемых группах зарегистрировано не было. Данные представлены в таблице 2.9.

Таблица 2.9 - Сопутствующая патология детей с ДЦП

Количество пациентов, n (доля %)

| Группы<br>(n=45)                            | Орофарингеальная<br>недостаточность |            | Дефицит<br>массы<br>тела | Коммуникативные<br>нарушения |            | Задержка<br>психического<br>развития | Задержка<br>физического<br>развития | Патология |       |        |       |
|---|-------------------------------------|------------|--------------------------|------------------------------|------------|--------------------------------------|-------------------------------------|-----------|-------|--------|-------|
|   | умеренная                           | выраженная |                          | умеренные                    | выраженные |                                      |                                     | мозга     | глаз  | сердца | ЖКТ   |
| ПЭА<br>(n=15)                               | 1(7)                                | 0(0)       | 7(47)                    | 7(47)                        | 3(20)      | 8(53)                                | 7(47)                               | 0(0)      | 6(40) | 3(20)  | 4(27) |
| ПЭА+Э<br>(n=15)                             | 2(13)                               | 0(0)       | 7(47)                    | 4(27)                        | 3(20)      | 11(73)                               | 4(27)                               | 1(7)      | 4(27) | 1(7)   | 6(40) |
| ПБ+Э<br>(n=15)                              | 1(7)                                | 1(7)       | 7(47)                    | 2(13)                        | 1(7)       | 13(87)                               | 3(20)                               | 2(13)     | 4(27) | 3(20)  | 6(40) |
| p   | 0.76                                | 0.36       | 1                        | 0.13                         | 0.51       | 0.13                                 | 0.26                                | 0.34      | 0.66  | 0.51   | 0.68  |
| Примечание - Критерий $\chi^2$ ; $p > 0,05$ |                                     |            |                          |                              |            |                                      |                                     |           |       |        |       |

### **Периоперационная аналгезия**

Пациентам в группах ПЭА и ПЭА+Э обезболивание осуществлялось по средствам эпидуральной аналгезии, тогда как в группе ПБ+Э с помощью блокады бедренного и седалищного нервов. Техника выполнения регионарных методик лечения боли, дозы вводимого анестетика и способы послеоперационного обезболивания были идентичны группам проспективной части и описаны выше.

#### **Критерии оценки:**

1. гемодинамические показатели (среднее АД и ЧСС);
2. лабораторные показатели (гемоглобин, тромбоциты, показатели гемостазиограммы и тромбоэластограммы);
3. потребность в компонентах крови;
4. анализ осложнений.

#### **Этапы исследования:**

- перед операцией;
- во время операции (основной этап);
- в 6 часов утра следующего после операции дня (1 ПОД);

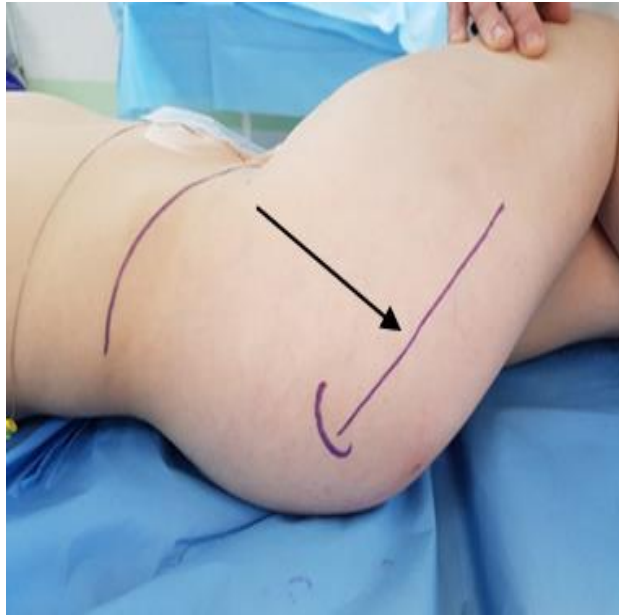
### **Данные общие для всех групп**

#### **Общая анестезия**

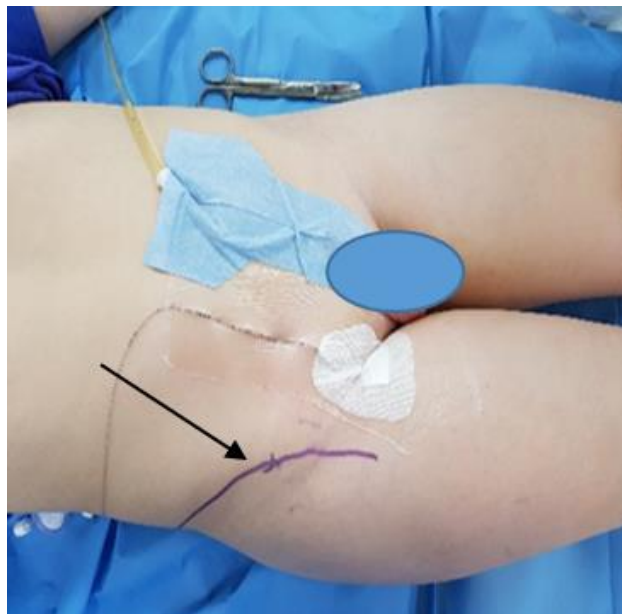
Все дети были прооперированы в условиях сочетанной анестезии: общая ингаляционная анестезия с ИВЛ в сочетании с одним из регионарных методов аналгезии. В качестве ингаляционного агента применялся севофлюран (Севоран®, Abbott Laboratories, Великобритания), в качестве местного анестетика - ропивакаин (Наропин®, «AstraZeneca AB», Швеция). Для вводной анестезии использовали: пропофол, фентанил, рокурония бромид, в возрастных дозировках на массу тела. Фентанил вводили однократно, только на интубацию трахеи. По окончании операции все пациенты экстубированы на операционном столе и со спонтанным дыханием переводились в отделение анестезиологии и реанимации.

#### **Оперативное лечение**

Ортопедические вмешательства включали тено-, миотомии приводящих мышц бедра: *m. adductor longus*, *m. adductor brevis*, проксимальную тенотомию *m. gracilis* как подготовительный этап перед реконструкцией бедренного и ацетабулярного компонентов. Оперативные вмешательства на тазобедренном суставе выполнялись в объеме деротационно-варизирующей или вальгизирующей остеотомии бедренной кости из латерального доступа или доступа по Watson-Jones, ацетабулопластики по Smith-Petersen. При недостаточном объеме вертлужной впадины и передней локализации дисплазии реализовывалась тройная остеотомия таза или остеотомия таза по Salter (Рисунок 2.7). Сухожильно-мышечная пластика на уровне задней группы мышц бедра подразумевала удлинение сгибателей коленного сустава. С целью коррекции эквинусной деформации стоп выполнялась апоневротомия икроножных мышц, при вальгусной деформации стоп - подтаранный артролиз по Grice.



А



Б

Рисунок 2.7 - Линии доступа: А - деротационно-варизирующая или вальгизирующей остеотомии бедра из латерального доступа, Б - ацетабулопластике по Smith-Petersen



## **Оценка травматичности оперативного вмешательства**

Степень травматичности выполненных операций оценивали по количеству интраоперационных манипуляций на разных анатомических областях (бедро, голень, стопа).

## **Оценка периоперационных осложнений**

При оценке осложнений учитывали следующие события: летальный исход, критические и некритические инциденты, а также неблагоприятные последствия.

**Критический инцидент** - неблагоприятное событие, приводящее к быстрой декомпенсации какой-либо органной функции и/или летальному исходу. К таким осложнениям относились: острая церебральная недостаточность, эпилептический статус, делирий, гемодинамически значимые аритмии, острая сердечно-сосудистая недостаточность (ОССН), острая дыхательная недостаточность (ОДН) и постнаркозная дыхательная депрессия, острая почечная и печёночная недостаточность и другие подобные события. Все критические инциденты представляют непосредственную угрозу жизни и требуют экстренной интенсивной терапии.

**Некритический инцидент** - возникшая во время операции или в ближайшем послеоперационном периоде органная дисфункция, которая была скорректирована стандартной терапией, либо купировалась самостоятельно. Например, гипертензия или гипотония, выявленные у ребенка путем сравнения результата неинвазивного измерения артериального давления с 90-м и 95-м перцентилями АД, соответствующим полу, возрасту и перцентилю роста пациента; олигоурия с темпом диуреза менее 1 мл/кг/час за периоперационный период и другие аналогичные осложнения.

**Неблагоприятное последствие** - нежелательное событие, которое может сопровождать анестезию, но не представляет непосредственной угрозы жизни, купируется стандартной терапией или самостоятельно, однако приносят пациенту существенный психоэмоциональный дискомфорт. К таким событиям относили случаи послеоперационной тошноты и рвоты, мышечную дрожь, задержку мочеиспускания и прочие подобные события.

## **Сопутствующая терапия**

С целью медикаментозного гемостаза использовалась транексамовая кислота (Транексам®, Мир-Фарм, Россия) в/в, из расчёта 10-15 мг/кг в разведении на 100-250 мл физиологического раствора за 20-30 минут до хирургического разреза и в послеоперационном периоде через 6 часов от момента первой инфузии в той же дозе.

Инфузионная терапия в периоперационном периоде проводилась кристаллоидными растворами.

Показаниями к переливанию эритроцитсодержащих компонентов крови являлись: кровопотеря более 25 % от ОЦК, уровень гемоглобина ниже 80 г/л, показатель гематокрита ниже 25 % и (или) возникновение циркуляторных нарушений.

## **Аппаратура и мониторинг**

ИВЛ осуществлялась наркозным аппаратом класса «Fabius®» (модель Tiro или Plus, Dräger Medical GmbH, Германия) в режиме CMV с параметрами нормовентиляции. Стандартный интра- и послеоперационный мониторинг (АДср., ЧСС, SpO<sub>2</sub>) проводили с помощью монитора «Nihon Kohden ®» (модель BSM-2301K, Nihon Kohden Corporation, Япония).

## **2.5 Методы исследования**

Для решения поставленных в работе задач были задействованы клинические, лабораторные и статистические методы исследования.

### **2.5.1 Клинические методы**

#### **Определение объёма кровопотери**

Оценку объёма наружной интраоперационной кровопотери проводили гравиметрическим методом по Wangensteen с учётом поправочного коэффициента (30 %) после взвешивания операционного материала.

## **Оценка болевого синдрома, эффективности анальгезии и потребности в наркотических анальгетиках**

Послеоперационный болевой синдром у детей с тяжелыми формами ДЦП и когнитивными нарушениями оценивали с помощью пересмотренной версии шкалы FLACC (r-FLACC), которая включает конкретные индивидуальные описания болевого поведения: «Лицо», «Ноги», «Движения», «Плач», «Утешение». Шкала представлена в «Приложение А». Качество обезболивания считалось хорошим, если в покое интенсивность боли была  $\leq 3$  баллов, удовлетворительным – при уровне боли от 4 до 6 баллов и неудовлетворительным, если болевой синдром превышал 7 баллов.

### **Критерии назначения дополнительных анальгетиков**

При уровне боли по шкале r-FLACC от 0 до 3 баллов назначались НПВП (1% парацетамол в дозе 15 мг/кг каждые 6 часов). При боли от 4 до 6 баллов добавлялся к терапии 5% трамадол 2 мг/кг каждые 6 часов. При уровне боли от 7 до 10 баллов пациенты получали внутривенно 0,005% фентанил через шприцевой дозатор в дозе 1,5 мкг/кг/ч.

Потребность в наркотических анальгетиках определяли в течение операционных суток, начиная с момента поступления в АиР и до 06.00 часов следующего утра.

Ввиду того, что пациенты получали разные опиоидные анальгетики, расчёт производили в эквивалентных обезболивающих дозах морфина, принимая равными при в/в введении 10 мг морфина, 50 мг трамадола и 0,06 мг фентанила [247].

### **Оценка психоэмоционального статуса**

Психоэмоциональный статус в отделении анестезиологии и реанимации у детей с тяжелыми формами ДЦП оценивали с помощью шкалы возбуждение/седация Ричмонда - RASS (Richmond Agitation/Sedation Scale) и модифицированной шкалы мониторинга глубины седации Рамсей (Ramsay). Шкалы представлены в «Приложении Б».

**Шкала Ричмонда** - оптимальным уровнем седации по шкале Ричмонда приняты состояния с балльной оценкой от -1 до -2.

**Модифицированная шкала Рамсей** - целевыми состояниями седации считались уровни со 2 (сонливость) по 4 (пациент спит, но пробуждается на физические стимулы).

### **2.5.2 Лабораторная диагностика**

#### **Показатели системы гемостаза**

Показатели системы гемостаза в подгрупповом исследовании определяли, перед операцией, во время операции (основной этап) и в 6 часов утра следующего после операции дня. Исследование выполняли клоттинговым методом на коагулометре ACL TOP 700 CTS (Instrumentation Laboratory, США). Тромбоэластографию выполняли на аппарате TEG 5000 (Haemoscop, США).

#### **Гематологические показатели**

Контроль гематологических показателей осуществляли исходно при поступлении в стационар, во время операции, через 6 часов после операции и на первые послеоперационные сутки. Общий анализ крови выполняли на автоматических анализаторах PENTRA 60 (HORIBA ABX S.A.S, Франция; регистрационное удостоверение ФСЗ № 2012/11637) с использованием оригинальных реагентов HORIBA ABX. Калькуляцию форменных элементов крови выполняли методом микроскопии мазка после окрашивали по Романовскому-Гимза.

### **2.5.3 Статистический анализ данных**

Для анализа полученных данных использовали лицензионную копию программы: AnalystSoft Ink., StatPlus 6 – программа статистического анализа. Версия 2019. (см. [www.analystsoft.com/ru](http://www.analystsoft.com/ru)).

Во всех случаях уровень значимости  $P_{\alpha}$ , при котором отвергалась нулевая гипотеза был принят равным 0,05.

### **Описательная статистика**

Параметры распределения количественных признаков определяли методами описательной статистики, рассчитывали среднее значение ( $m$ ) и стандартное отклонение ( $CO$ ) для величин, имеющих нормальное распределение; медиану ( $Me$ ), межквартильный интервал (широту –  $Q1$ ;  $Q3$ ) и размах (минимальное и максимальное значение –  $Min-Max$ ) в случаях, когда выборка не отвечала параметрам нормального распределения.

Проверку на нормальность проводили одновременно тремя критериями: Колмогорова-Смирнова/Лиллифорса, Шапиро-Уилко и Д'Агостино. Если хотя бы один из трёх критериев не подтверждал нормальность распределения, то гипотезу о нормальности отклоняли, и выборку признавали негауссовой. В случаях межгруппового сравнения, когда хотя бы одна из выборок не подчинялась нормальному распределению, использовали непараметрический критерий.

### **Сравнение независимых выборок**

Сравнение между двумя независимыми выборками осуществляли с помощью критерия Стьюдента или непараметрического критерия Манна-Уитни при негауссовом распределении изучаемого признака.

Для сравнения трех и более групп в случае нормального распределения применяли дисперсионный анализ, в противном случае использовали непараметрический критерий Крускала-Уоллиса. После определения статистически значимых отличий выполняли множественные сравнения, различия между группами оценивали с помощью критерия Ньюмена-Кейлса или Данна.

Для сравнения данных на этапах исследования (лечения) в пределах одной группы использовали дисперсионный анализ повторных изменений или его непараметрический аналог – критерий Фридмана. Для последующих множественных сравнений вводили поправку Бонферони или применяли критерий Ньюмена-Кейлса.

### **Сравнение качественных признаков в независимых выборках**

При сравнении долей в независимых выборках пользовались критерием  $\chi^2$ . Для сравнения качественных признаков между двумя группами в ретроспективных выборках, рассчитывали показатель отношения шансов (ОШ) и его 95 % доверительный интервал (ДИ), для проспективных выборок рассчитывали показатель относительного риска (ОР) и его 95 % ДИ.

#### **Критерии исключения из статистического анализа:**

1. Нарушение протокола исследования;
2. Некорректное заполнение индивидуальной карты пациента;
3. Доля пропущенных значений в базе данных по любому из критериев более 20 %.

#### **Ограничения статистического анализа:**

1. Небольшая статистическая мощность подгруппового исследования ввиду малой численности групп.

### **2.6 Конфликт интересов**

Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов при подготовке диссертационного исследования.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 3.1 Эффективность и безопасность продлённой эпидуральной анальгезии как компонента анестезиологической защиты и послеоперационного обезболивания

#### 3.1.1 Оценка интраоперационных показателей

Для оценки эффективности ПЭА, как основного анальгетического компонента периоперационного периода, между группами на всех этапах наблюдения сравнивались гемодинамические показатели: среднее артериальное давление (АД<sub>ср.</sub>), частота сердечных сокращений (ЧСС). Результаты оценки параметров представлены в таблице 3.1.

Статистически значимые отличия были зарегистрированы на момент поступления в операционную (ЧСС), интубации трахеи и после введения анестетика в ЭП (АД<sub>ср.</sub>). Тем не менее, эти различия не имели клинической значимости, так как находились в пределах допустимых значений для этой категории пациентов. Артериальная гипотензия, требующая терапии вазопрессорными или инотропными препаратами, встречалась у пациентов группы ЭГ в 4 случаях (5,9 %, 95% ДИ от 1,6 % до 14,6 %), в группе контроля - в 3 случаях (4,5 %, 95% ДИ от 0,9 % до 12,5 %) и статистически значимо не различалась ( $p=0,69$ ). Коррекция нестабильной гемодинамики, выраженная через отношения шансов (ОШ), составила 1,354 (95% ДИ от 0,291 до 6,298 %) и свидетельствует о практически равной вероятности развития гипотонии в группах.

Таблица 3.1 - Интраоперационные гемодинамические показатели

Среднее значение и стандартное отклонение (СО)

| Группа       | Показатели гемодинамики | Период наблюдений          |                  |   |                 |                        |            |
|--------------|-------------------------|----------------------------|------------------|---|-----------------|------------------------|------------|
|              |                         | Поступление в операционную | Интубация трахеи | После введения анестетика в эпидуральное пространство | Начало операции | Основной этап операции | Экстубация |
| 1-я ЭГ       | АДср, мм рт. ст.        | 71 (8)                     | 70 (8)*          | 64(10)*   | 58 (8)          | 56 (7)                 | 59 (8)*    |
|              | ЧСС в мин               | 123 (14)*                  | 121 (14)         | 115 (13)  | 111 (15)        | 105 (16)               | 99 (14)    |
| 2-я Контроль | АДср, мм рт. ст.        | 73 (6)                     | 73 (6)*          | 68 (7)*   | 60 (7)          | 58 (6)                 | 62 (8)*    |
|              | ЧСС в мин               | 129 (11)*                  | 124 (13)         | 119 (13)  | 115 (14)        | 107 (14)               | 102 (13)   |

Примечания:  
 Однофакторный дисперсионный анализ; \*p< 0,05  
 АДср — среднее артериальное давление  
 ЧСС — частота сердечных сокращений.



В ближайшем послеоперационном периоде показатели гемодинамики у пациентов исследуемых групп не различались ( $p>0,05$ ), данные представлены в таблице 3.2.

Таблица 3.2 - Гемодинамические показатели в послеоперационном периоде

| Группы   | Показатели гемодинамики | Среднее значение и стандартное отклонение (СО) |               |                                     |
|--|-------------------------|--|---------------|-------------------------------------|
|  |                         | Период наблюдения                              |               |                                     |
|  |                         | Поступление в АИР                              | Через 6 часов | При переводе в профильное отделение |
| 1-я ЭГ   | АДср, мм рт. ст.        | 77 (17)  | 75 (13)       | 74 (12)                             |
|  | ЧСС в мин               | 115 (23)                                       | 112 (21)      | 118 (17)                            |
| 2-я Контроль   | АДср, мм рт. ст.        | 81 (16)  | 74 (12)       | 76 (12)                             |
|  | ЧСС в мин               | 120 (20)                                       | 114 (18)      | 118 (14)                            |
| Примечание - Однофакторный дисперсионный анализ; $p> 0,05$ |                         |  |               |                                     |

В связи с этим, выявленные межгрупповые различия в интраоперационных гемодинамических показателях можно объяснить активацией симпатoadреналовой системы на стресс, недостаточной анальгезией рефлексогенных зон и некритическими осложнениями, связанными с эпидуральным блоком. Достигнутая хирургическая стадия наркоза, состоявшаяся нейроаксиальная анальгезия прервали ноцицептивную импульсацию и исключили воздействие болевых стимулов на сердечно-сосудистую систему. ПЭА при операциях на тазобедренном суставе у детей с ДЦП позволила обеспечить хорошую преемственность анестезии и послеоперационной анальгезии, тем самым способствуя гемодинамической стабильности в периоперационном периоде и продемонстрировав свою эффективность.

### 3.1.2 Анализ обезбоживания в отделении реанимации

Потребность в наркотических анальгетиках, равно как и объем анестетика для продленной эпидуральной анальгезии статистически значимо не различались ( $p > 0,05$ ) и составили: для фентанила 29,1 (14,1) мкг/ч у пациентов 1-й ЭГ группы и 31,1 (11,9) мкг/ч у пациентов 2-й контрольной группы, для наропина 0,2 % - 6,1 (3) мг/ч и 6,4 (2,4) мг/ч соответственно.

Количество назначений нестероидных противовоспалительных препаратов для дополнительного обезбоживания у пациентов в группе с эпилепсией и гидроцефалией зарегистрировано в 19 случаях (28,3 %, 95% ДИ от 18 % до 40,6 %), у пациентов контрольной группы в 18 случаях (26,9 %, 95% ДИ от 16,7 % до 39,1 %),  $p = 0,85$ . Равная вероятность применения НПВП в исследуемых группах подтверждается ОШ = 1,078 с 95% ДИ от 0,505 до 2,299.

Как видно, отсутствие статистически значимых различий в дозах местных анестетиков, наркотических анальгетиков, а также частоте назначения НПВП свидетельствует о сопоставимости терапии боли в группах. ПЭА в раннем послеоперационном периоде показала свою актуальность в структуре многокомпонентной анальгезии и эффективность у пациентов с отягощенным коморбидным фоном.

### 3.1.3 Анализ осложнений

Анализ осложнений не показал явной причинно-следственной связи между зарегистрированными нежелательными последствиями и продленной эпидуральной анальгезией. Выявленные у пациентов в ближайшем послеоперационном периоде осложнения, представлены двумя случаями ларингоспазма по одному в каждой из наблюдаемых групп (1,5 %, 95% ДИ от 0,04 % до 8 %) и одним случаем судорожного синдрома в группе с эпилепсией и гидроцефалией (1,5 %, 95% ДИ от 0,04 % до 8 %). Геморрагических осложнений у пациентов, принимающих антиконвульсанты, не было (0 %, 95% ДИ от 0 до 8,2 %).

Следовательно, продленная эпидуральная анальгезия не способствовала возникновению тяжелых неврологических и геморрагических осложнений в

группе пациентов с сопутствующими эпилепсией и компенсированной ВПШ гидроцефалией. Данный факт свидетельствует о безопасности нейроаксиальной блокады у пациентов с отягощенным коморбидным фоном в периоперационном периоде после оперативных вмешательств на тазобедренном суставе.

### 3.1.4 Обсуждение

Представляется логичным ожидать снижения потребности в анальгетиках у детей, получающих базовую терапию антиконвульсантами, что может быть обусловлено механизмом действия этой группы препаратов. За счет блокады открытых потенциалзависимых натриевых каналов препараты вальпроевой кислоты снижают синаптическую передачу возбуждающих импульсов и блокируют афферентное проведение болевых сигналов. Наряду с этим уменьшение проводимости через потенциалзависимые кальциевые каналы мембран ноцицептивных нейронов снижает уровень возбуждения центральных болевых рецепторов, что способствует повышению общего порога болевой чувствительности.

Ретроспективный анализ данных не показал существенных различий доз анальгетиков у пациентов исследуемых групп в периоперационном периоде. Парацетамол в группе ЭГ по сравнению с контрольной группой назначался в 28,3 % случаев (95% ДИ от 18 % до 40,6 %) и в 26,9 % случаев (95% ДИ от 16,7 % до 39,1 %) соответственно и статистически значимых различий по данному показателю не выявлено. Возможно, это связано с преимущественным воздействием антиконвульсантов на механизмы формирования хронической, а не острой послеоперационной боли, а также с тем, что клиническая эффективность препаратов вальпроевой кислоты для борьбы с болевым синдромом до сих пор не доказана, а литературные данные противоречивы. Кроме того, статистическая мощность нашего исследования может быть недостаточной для выявления таких различий.

Также следует отметить, что при анализе структуры осложнений не зарегистрировано ни одного случая остро возникшего неврологического

расстройства, связанного с эпидуральной гематомой (0 %, 95% ДИ от 0 % до 4,4 %) или же резким повышением внутричерепного давления (0 %, 95% ДИ от 0 % до 20,6 %), что согласуется с данными крупных европейских исследований по вопросам безопасности использования продленной эпидуральной анальгезии у детей [85, 86].

## **3.2 Роль периферических блокад в структуре анестезиологической защиты и послеоперационного обезболивания у детей с тяжёлыми формами ДЦП**

### **3.2.1 Оценка периоперационных гемодинамических показателей**

Для оценки эффективности регионарных методов анальгезии в структуре периоперационной защиты от боли у детей с тяжёлыми формами ДЦП сравнивались АДср., ЧСС. Гемодинамические показатели статистически значимо не отличались между группами на всех этапах интраоперационного наблюдения ( $p > 0,05$ ), данные представлены в таблице 3.3.

Артериальная гипотензия, требующая терапии вазопрессорными или инотропными препаратами, встречалась у пациентов группы ПЭА+Ф в 2 случаях (6,3 %, 95% ДИ от 0,77 % до 20,8 %), группы ПЭА+БД в 3 случаях (8,1 %, 95% ДИ от 1,7 % до 21,9 %), группы ПБ+БД в 1 случае (3,1 %, 95% ДИ от 0,08 % до 16,2 %) и значимо не различалась ( $P=0,681$ ). Вероятность развития нестабильной гемодинамики в группе ПЭА+БД оказалась выше по сравнению с ПЭА+Ф и ПБ+БД, что подтверждается значениями относительного риска (ОР):  $ОР_{ПЭА+БД/ПЭА+Ф} = 1,297$  (95% ДИ от 0,231 до 7,285),  $ОР_{ПЭА+БД/ПБ+БД} = 2,595$  (95% ДИ от 0,284 до 23,727), тогда как в ПБ+БД ниже чем в ПЭА+Ф –  $ОР_{ПБ+БД/ПЭА+Ф} = 0,5$  (95% ДИ от 0,048 до 5,243).

Таблица 3.3 - Интраоперационные гемодинамические показатели

Среднее значение и стандартное отклонение (СО)

| Группы   | *Гемодинамические показатели | *Поступление в операционную | *Интубация трахеи | *После введение анестетика в эпидуральное пространство | *Начало операции | *Основной этап операции | *Экстубация трахеи |
|--|------------------------------|-----------------------------|-------------------|--|------------------|-------------------------|--------------------|
| ПЭА+Ф  | АДср (мм.рт.ст)              | 71 (7)                      | 69 (8)            | 62 (10)  | 59 (10)          | 54 (9)                  | 57 (8)             |
|  | ЧСС в мин.                   | 117 (14)                    | 114 (14)          | 112 (13)   | 108 (13)         | 103 (14)                | 100 (11)           |
| ПЭА+БД   | АДср (мм.рт.ст)              | 71 (8)                      | 66 (8)            | 61 (8)   | 58 (7)           | 54 (6)                  | 59 (8)             |
|  | ЧСС в мин.                   | 122 (14)                    | 118 (14)          | 113 (12)   | 111 (13)         | 103 (15)                | 100 (14)           |
| ПВ+БД  | АДср (мм.рт.ст)              | 73 (7)                      | 70 (8)            | 61 (9)   | 58 (8)           | 56 (9)                  | 57 (9)             |
|  | ЧСС в мин.                   | 121 (10)                    | 118 (8)           | 114 (10)   | 111 (10)         | 107 (11)                | 101 (11)           |
| Примечания:<br>*Однофакторный дисперсионный анализ; $p > 0,05$<br>АДср — среднее артериальное давление;<br>ЧСС — частота сердечных сокращений. |                              |                             |                   |  |                  |                         |                    |

Надо полагать, отсутствие гемодинамических различий в группах объясняется сравнимым уровнем анальгезии зоны оперативного вмешательства, обеспеченным перинеуральными и нейроаксиальными блокадами. Купируя болевую импульсацию регионарные методы обезболивания препятствовали активации симпатoadреналовой системы и как следствие неблагоприятному воздействию катехоламинов на сердечно-сосудистую систему, чем подтвердили свою эффективность при операциях на тазобедренном суставе у детей с ДЦП.

В ближайшем послеоперационном периоде были зарегистрированы отличия показателей АДср. и ЧСС между группами, данные представлены в таблице 3.4.

Таблица 3.4 Динамика гемодинамических показателей в раннем послеоперационном периоде.

Среднее значение и стандартное отклонение (СО)

| Группы  | Гемодинамические показатели | Поступление в АиР | Через 6 часов | При переводе в профильное отделение |
|---|-----------------------------|-------------------|---------------|-------------------------------------|
| ПЭА+Ф   | АДср (мм.рт.ст)             | 70 (20)           | 72 (17)*      | 70 (16)*                            |
|   | ЧСС в мин.                  | 111 (26)          | 110 (30)      | 115 (26)                            |
| ПЭА+БД  | АДср (мм.рт.ст)             | 72 (13)           | 79 (11)       | 74 (12)                             |
|   | ЧСС в мин.                  | 116 (18)          | 116 (21)      | 114 (21)                            |
| ПБ+БД   | АДср (мм.рт.ст)             | 82 (15)*          | 81 (12)*      | 78 (11)*                            |
|   | ЧСС в мин                   | 124 (15)*         | 118 (16)      | 120 (15)                            |
| Примечание - Однофакторный дисперсионный анализ; *p <0,05 |                             |                   |               |                                     |

Клинически в группе ПБ+БД гемодинамический профиль на всех этапах наблюдения в отделении реанимации был наиболее постоянным по сравнению с ПЭА+Ф и ПЭА+БД группами. Это может иметь решающее значение при травматичных вмешательствах, с большей кровопотерей или сочетании, взаимно отягощающих патологических факторов (например, выраженная нутритивная недостаточность на фоне гиповолемии и исходно небольшого ОЦК).

Вероятнее всего, продленная блокада бедренного нерва с однократной анестезией седалищного нерва за счет меньшего влияния на симпатическую нервную систему способствует периоперационной гемодинамической стабильности. У детей с отягощенным коморбидным фоном при операциях на тазобедренном суставе использование перинеуральных блокад нижней конечности предпочтительнее продленной эпидуральной анальгезии за счет низкого риска гемодинамических расстройств.

### **3.2.2 Анализ обезболивания и седации в отделении реанимации**

Статистически значимые различия по частоте назначения НПВП с целью дополнительного обезболивания зарегистрированы в 1-ой группе по сравнению со 2-ой и 3-ей ( $p < 0,05$ ). Данные представлены на рисунке 3.1. В группе ПЭА+Ф парацетамол вводили 15 пациентам из 32 (47 %, 95% ДИ от 29,1 % до 65,3 %), в группе ПЭА+БД - 32 пациентам из 37 (86,5 %, 95% ДИ от 71,2 % до 95,5 %), в группе ПБ+БД - 31 пациенту из 32 (97%, 95 % ДИ от 83,8 % до 99,9 %). Равная вероятность назначения НПВП во 2-ой и 3-ей группах подтверждается ОР  $_{\text{пэа+бд/пб+бд}} = 0,893$  (95% ДИ от 0,775 до 1,029).

В раннем послеоперационном периоде трамадол назначался в группе ПЭА+БД 30 пациентам из 37 (81,1 %, 95% ДИ от 64,8 % до 92 %), в ПБ+БД 20 пациентам из 32 (63%, 95% ДИ от 43,7 % до 78,9 %) и статистически значимых различий не выявлено ( $p=0,085$ ). Показатель ОР  $_{\text{пэа+бд/пб+бд}} = 1,297$  (95% ДИ от 0,951 до 1,769) свидетельствует о практически равной вероятности применения трамадола в группах ПЭА+БД и ПБ+БД. Пациенты группы ПЭА+Ф данный анальгетик не получали (0 %, 95% ДИ от 0 % до 8,9 %).

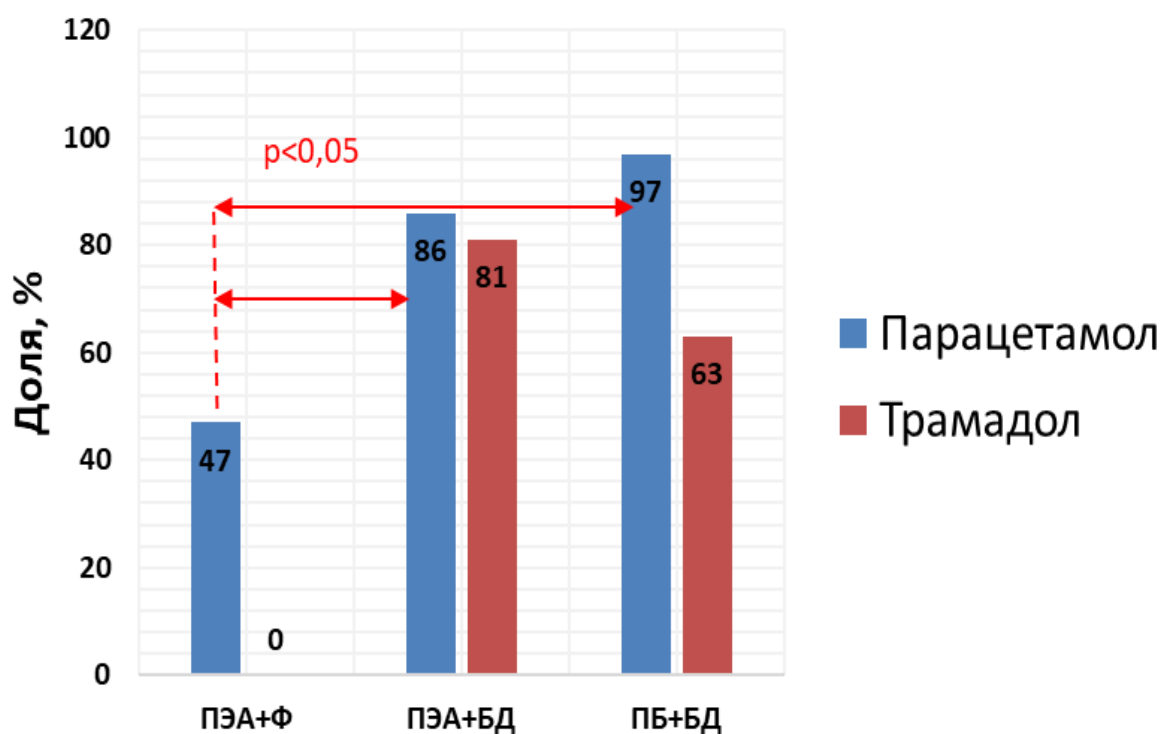


Рисунок 3.1 – Частота (доля) назначения дополнительных анальгетиков в раннем послеоперационном периоде по группам

В условиях выраженной боли 6 детей 2-ой группы (16 %, 95% ДИ от 6,2 % до 32 %) и 4 ребенка 3-ей группы (12 %, 95% ДИ от 3,5 % до 29 %) получали фентанил путем внутривенного введения через шприцевой дозатор ( $P=0,626$ ) с равной вероятностью, подтвержденной ОР  $\text{ПЭА+БД/ПБ+БД} = 1,297$  (95% ДИ от 0,401 до 4,194). Данные представлены на рисунке 3.2.



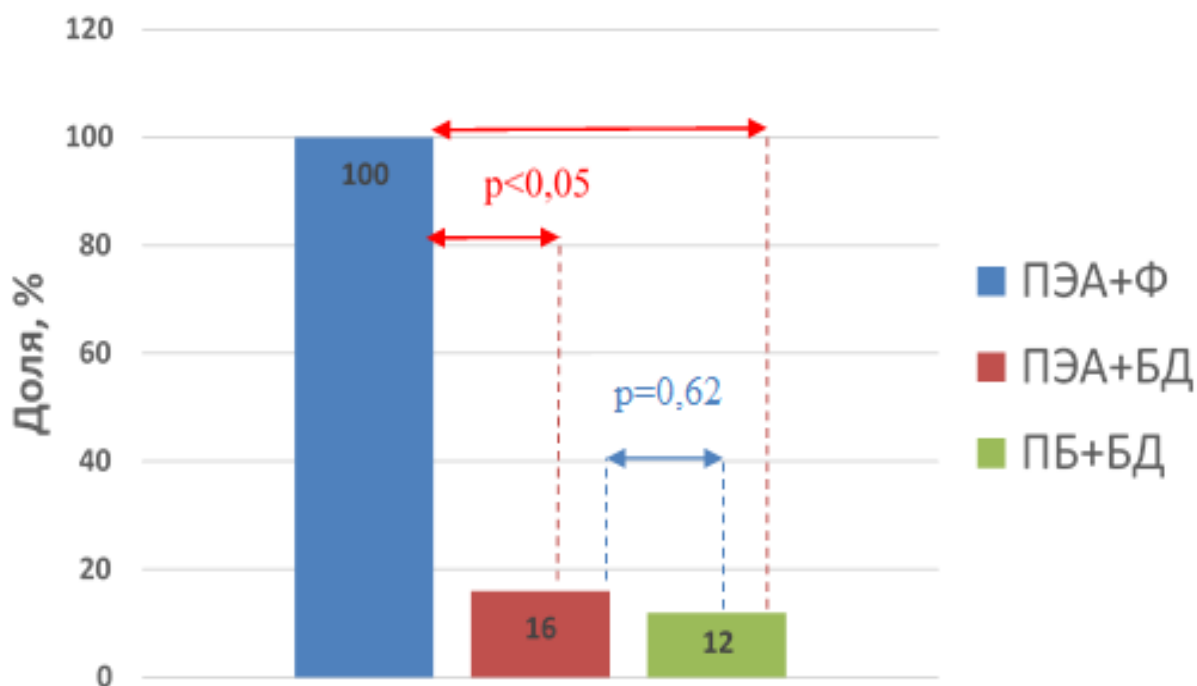


Рисунок 3.2 – Частота (доля) назначения фентанила в группах

С целью определения эквивалентности анальгетического эффекта обезболивающих препаратов, применявшихся в отделении реанимации, в каждой группе пересчитывались дозы трамадола и фентанил на морфин и суммировались. В группе ПЭА+Ф эквивалентная доза составила 5,0 (1,9) мг/ч, в группе ПЭА+БД - 1,7 (1; 2,8) мг/ч, в группе ПБ+БД - 1,6 (1; 2,2) мг/ч и статистически значимо различалась в 1-й группе по сравнению со 2-й и 3-й ( $p < 0,05$ ). При этом межгрупповое отношение средних значений по морфину ПЭА+Ф/ПЭА+БД и ПЭА+Ф/ПБ+БД равнялось 2,9 и 3,1 соответственно, что свидетельствует о трехкратном снижении использования опиоидов, в группах с седацией бензодиазепинами в послеоперационном периоде (ПЭА+БД, ПБ+БД).

По всей видимости, отсутствие статистически значимых различий долей применяемых анальгетиков свидетельствует о сопоставимости терапии боли в раннем послеоперационном периоде во 2-й и 3-й группах. Регионарные методы анальгезии в комбинации с НПВП способствовали уменьшению общей дозы

применяемых наркотических обезболивающих препаратов в 3 раза у детей с ДЦП после операций на тазобедренном суставе.

Среднее значение (СО) общей дозы фентанила для аналгоседации в группе ПЭА+Ф составило 33,5 (12,5) мкг/кг/ч. Доза мидазолама, используемая для седации в группах ПЭА+БД и ПБ+БД статистически значимо не отличалась и составила 1,1 (0,7) мг/кг/ч и 1,0 (0,4) мг/кг/ч соответственно ( $p > 0,05$ ).

Уровни боли и возбуждения/седации в отделении АиР статистически значимо не отличались в исследуемых группах ( $p > 0,05$ ), данные представлены в таблице 3.5 и на рисунках 3.3 – 3.5.

Таблица 3.5 - Оценка уровня боли и глубины седации

|   |          | Среднее значение и стандартное отклонение (СО) |               |                                     |                        |
|---|----------|--|---------------|-------------------------------------|------------------------|
| Группа  |          | Поступление в АиР                              | Через 6 часов | При переводе в профильное отделение | В профильном отделении |
| ПЭА+Ф   | r-FLACC  | 0,5 (0,8)                                      | 1 (1,3)       | 1 (1,4)                             | 1,3 (1,4)              |
|   | Ramsay   | 3,7 (1,3)                                      | 3,6 (1,0)     | 3,3 (0,8)                           | 2,7 (0,9)              |
|   | Richmond | -1,8 (1,4)                                     | -1,4 (1,2)    | -1,1 (1,0)                          | -0,1 (0,7)             |
| ПЭА+БД  | r-FLACC  | 0,7 (1,2)                                      | 1,3 (1,8)     | 1 (1,5)                             | 0,7 (1,3)              |
|   | Ramsay   | 3,9 (0,6)                                      | 3,4 (1,0)     | 3,3 (0,8)                           | 3 (0,5)                |
|   | Richmond | -2,2 (1,1)                                     | -1 (1,6)      | -0,9 (1,4)                          | -0,2 (0,7)             |
| ПБ+БД   | r-FLACC  | 1,1 (1,4)                                      | 1,1 (1,2)     | 0,6 (1,0)                           | 0,6 (1,1)              |
|   | Ramsay   | 3,6 (1,2)                                      | 3,5 (1,4)     | 3,2 (0,8)                           | 2,9 (0,8)              |
|   | Richmond | -1,8 (1,3)                                     | -1,6 (1,2)    | -0,8 (1,1)                          | -0,3 (0,7)             |
| Примечание - Дисперсионный анализ; $p > 0,05$ |          |  |               |                                     |                        |

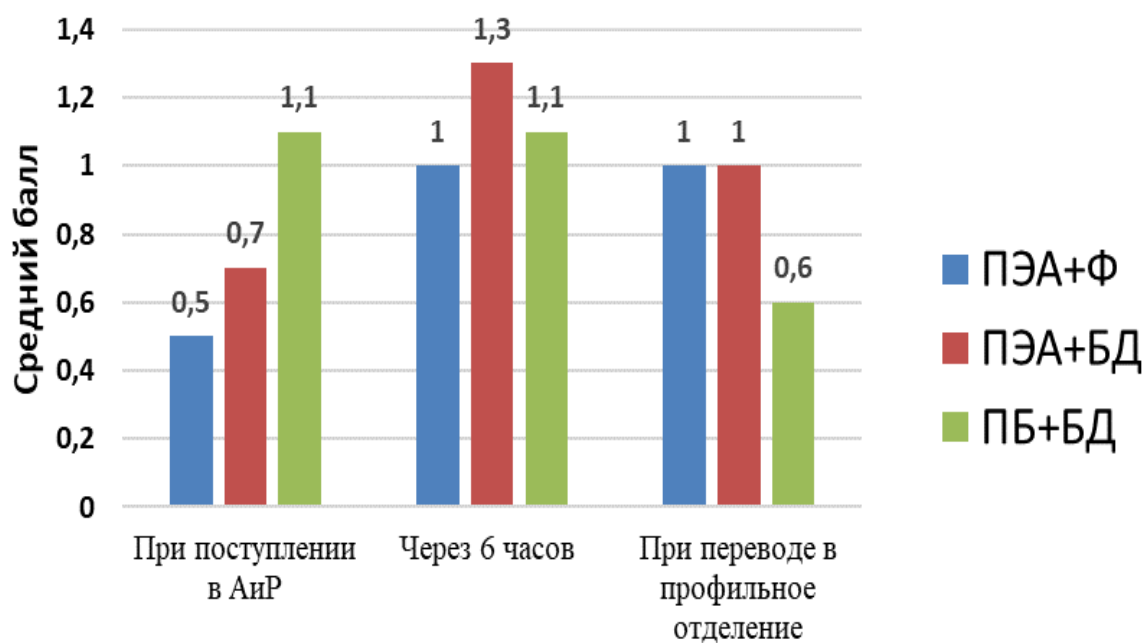


Рисунок 3.3 – Уровень боли в группах по шкале r-FLACC

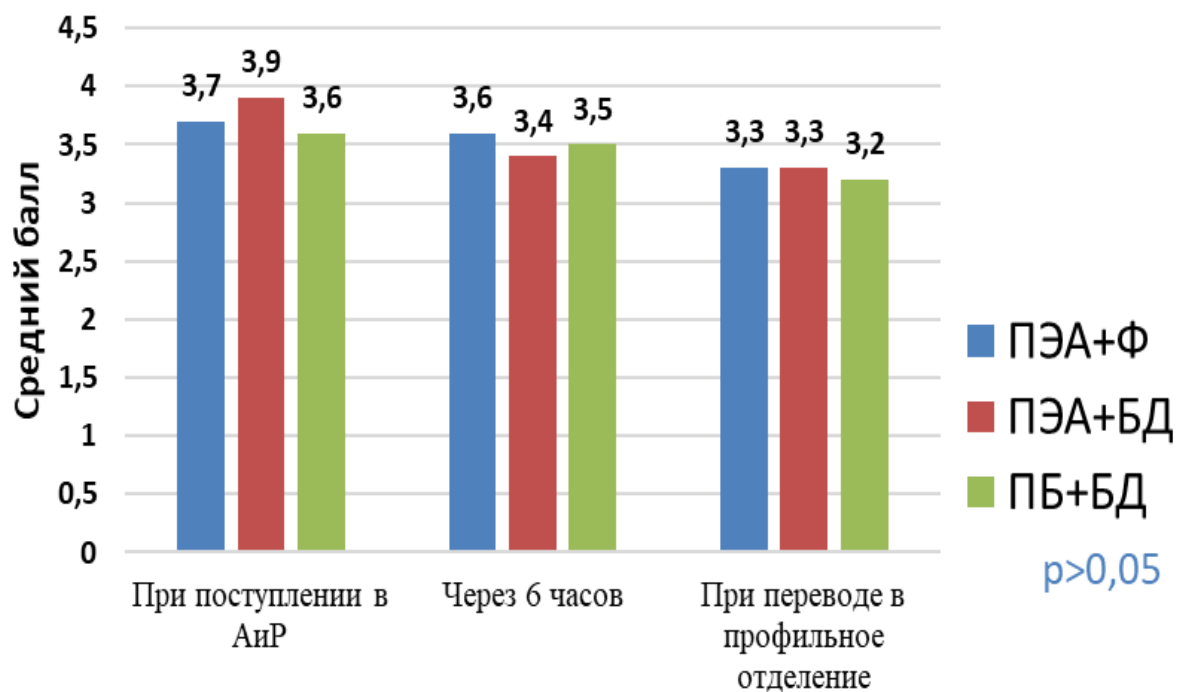


Рисунок 3.4 – Уровень седации в группах по шкале Ramsay

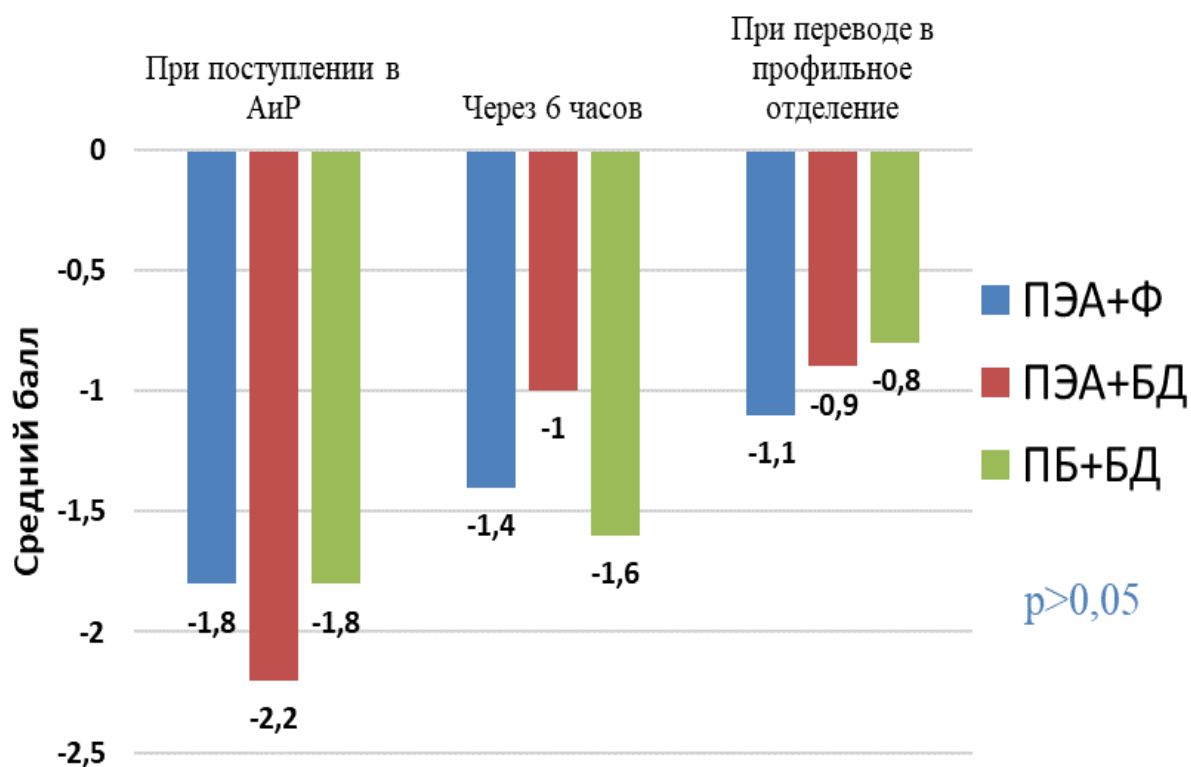


Рисунок 3.5 – Уровень возбуждения/седации в группах по шкале Richmond

Следовательно, отсутствие статистически значимых различий по шкалам Ramsay и Richmond свидетельствует о равном седативном действии фентанила и мидазолама у детей с ДЦП в раннем послеоперационном периоде. Сопоставимый уровень боли по шкале r-FLACC указывает на эффективность регионарных методов обезболивания в структуре послеоперационной анальгезии и без применения опиоидов.

### 3.2.3 Анализ осложнений

Структура осложнений, зарегистрированных у пациентов в ближайшем послеоперационном периоде, представлена одним случаем апноэ (5,8 %, 95% ДИ от 0,08 % до 16,2 %) в ПЭА+Ф группе ( $p > 0,05$ ).

По всей вероятности, зарегистрированный случай депрессии дыхания в раннем послеоперационном периоде связан с побочным действием наркотических анальгетиков. Отсутствие осложнений во 2-й и 3-й группах подтверждает безопасность регионарных методов обезболивания в сочетании с седацией

бензодиазепинами в отделении реанимации у детей с тяжелыми формами ДЦП после операций на тазобедренном суставе.

### 3.2.4 Обсуждение

В нашем исследовании не зарегистрировано интраоперационных межгрупповых различий по основным сравниваемым показателям, а также побочных явлений, сопряженных с продлённой блокадой бедренного нерва в комбинации с однократной анестезией седалищного нерва, равно как и продлённой эпидуральной анальгезией.

В послеоперационном периоде последовательное назначение НПВП и наркотических анальгетиков исходя из объективного болевого статуса в сочетании с регионарными методами обезболивания, позволило снизить дозу опиоидов в 3 раза и достичь анальгетического эффекта, сопоставимого с продленной эпидуральной анальгезией, потенцированной микроструйным введением фентанила.

Поддержание лёгкого или среднего уровня седации в отделении реанимации способствовало уменьшению мышечной спастичности, и как следствие, снижению болевого синдрома. Наряду с этим, применение бензодиазепинов позволило создать комфортные условия для пациентов, достичь физического и психологического комфорта без отрицательных последствий, присущих наркотическим анальгетикам. Зафиксированный один случай осложнений – кратковременное апноэ в группе ПЭА+Ф (5,8 %, 95% ДИ 0,08 до 16,2 %), предположительно связан с использованием фентанила. Подобные неблагоприятные явления в педиатрической практике (опиоидная депрессия дыхания) хорошо известны и чаще встречаются у детей с ДЦП, ввиду существенного неврологического дефицита, по сравнению с детьми без сопутствующей патологии. Следует отметить, что в группах ПЭА+БД, ПБ+БД подобных осложнений (0 %, 95% ДИ от 0 % до 7,8 %) и (0 %, 95% ДИ от 0 % до 8,9 %), равно как и других неблагоприятных явлений зарегистрировано не было, что

обусловлено минимизацией использования наркотических анальгетиков и согласуется с имеющимися исследованиями в этой области.

### 3.3 Влияние базовой противосудорожной терапии на показатели системы гемостаза у детей с ДЦП

#### 3.3.1 Оценка периоперационных гемодинамических показателей

Для оценки эффективности регионарных методов анальгезии в структуре периоперационной защиты от боли у детей с тяжёлыми формами ДЦП и сопутствующей эпилепсией на фоне противосудорожной терапии сравнивались АДср., ЧСС. Статистически значимых различий гемодинамических показателей на всех этапах наблюдения между группами не зарегистрировано. Средние значения (СО) измеренных величин находились в пределах возрастного референтного интервала для этой категории пациентов, данные представлены в таблице 3.6.

Таблица 3.6 - Динамика гемодинамических показателей

Среднее значение и стандартное отклонение (СО)

| Группа  | Показатели      | До операции | Во время операции | 1 ПОД    |
|---|-----------------|-------------|-------------------|----------|
| ПЭА   | АДср (мм.рт.ст) | 72 (8)      | 60 (8)            | 71 (7)   |
|   | ЧСС в мин.      | 124 (10)    | 106 (11)          | 112 (24) |
| ПЭА+Э   | АДср (мм.рт.ст) | 73 (3)      | 58 (12)           | 71 (9)   |
|   | ЧСС в мин.      | 113 (15)    | 98 (15)           | 110 (17) |
| ПБ+Э  | АДср (мм.рт.ст) | 73 (4)      | 60 (6)            | 77 (10)  |
|   | ЧСС в мин.      | 112 (16)    | 104 (11)          | 104 (15) |
| Примечание - Однофакторный дисперсионный анализ; $p>0,05$ |                 |             |                   |          |

Определенно, отсутствие межгрупповых различий по гемодинамическим параметрам подтверждает эффективность регионарных методов обезболивания у пациентов с отягощенным коморбидным фоном и согласуется с выводами ретроспективного и проспективного исследований. Продленная блокада бедренного нерва с однократной анестезией седалищного нерва равно как продленная эпидуральная анальгезия у детей с ДЦП и сопутствующей эпилепсией сопровождаются периоперационной гемодинамической стабильностью при операциях на тазобедренном суставе.

### 3.3.2 Анализ гематологических показателей

Анализ гематологических показателей выявил статистически значимые изменения в исследуемых группах после основного этапа операции. Гемоглобин капиллярной крови в группах на этапе поступления в операционную составил: в ПЭА – 128,4 (10,7) г/л, в ПЭА+Э – 133,1(10,7) г/л, в ПБ+Э – 132,0 (7,8) г/л ( $p>0,05$ ), а после основного этапа операции: 100,0 (11,9) г/л, 111,9 (11,7) г/л и 107,6 (9,4) г/л соответственно ( $p<0,05$ ). Интраоперационная гемотрансфузия никому не потребовалась (0 %, 95% ДИ от 0 % до 6,4 %).

Как видно, снижение уровня гемоглобина, обусловленного интраоперационной кровопотерей и умеренной гемодилюцией, было незначительным и соответствовало постгеморрагической анемии лёгкой степени. В этом контексте статистически значимые отличия, выявленные на основном этапе операции, не имеют клинического значения.

### 3.3.2 Анализ гемостазиологических показателей

При оценке гемостазиологических показателей зарегистрированы статистические отличия в предоперационном уровне фибриногена у пациентов 1-й группы (ПЭА) по сравнению со 2-й (ПЭА+Э) и 3-й (ПБ+Э), и определялся на уровне 2,7 (0,7) г/л ( $p=0,03$ ). У детей в группах ПЭА+Э и ПБ+Э фибриноген находился в пределах нижней границы референтного интервала и составил 2,0 (0,7) и 2,1 (0,6) г/л и значимо не различался ( $p=0,99$ ), данные представлены на рисунке 3.6. На основном этапе операции уровень фибриногена снижался во всех группах, что обусловлено интраоперационной кровопотерей. При этом, у пациентов, принимающих антиконвульсанты, он был ниже границы референтного интервала и статистически значимо отличался от уровня фибриногена в контрольной группе ( $p<0,05$ ), данные представлены на рисунках 3.6, 3.7. В послеоперационном периоде клинически и статистически значимых отличий по уровню фибриногена в исследуемых группах не выявлено ( $p>0,05$ ).

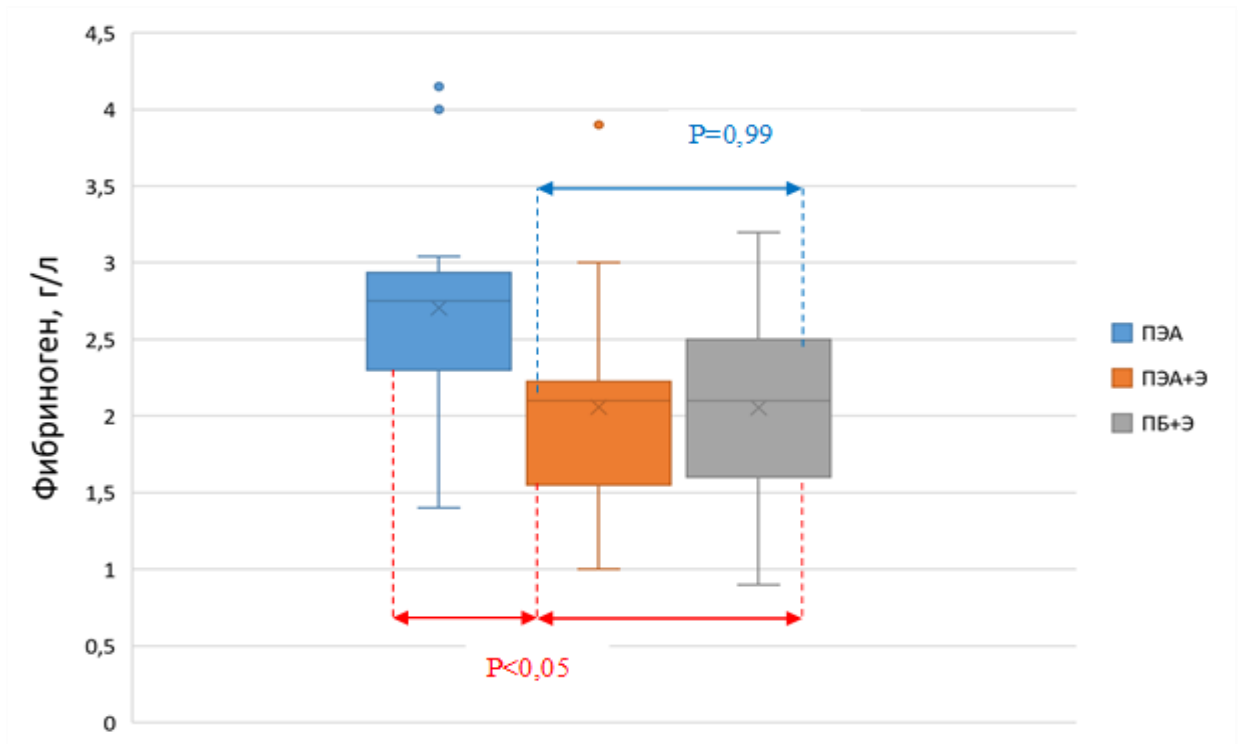


Рисунок 3.6 – Фибриноген крови до операции



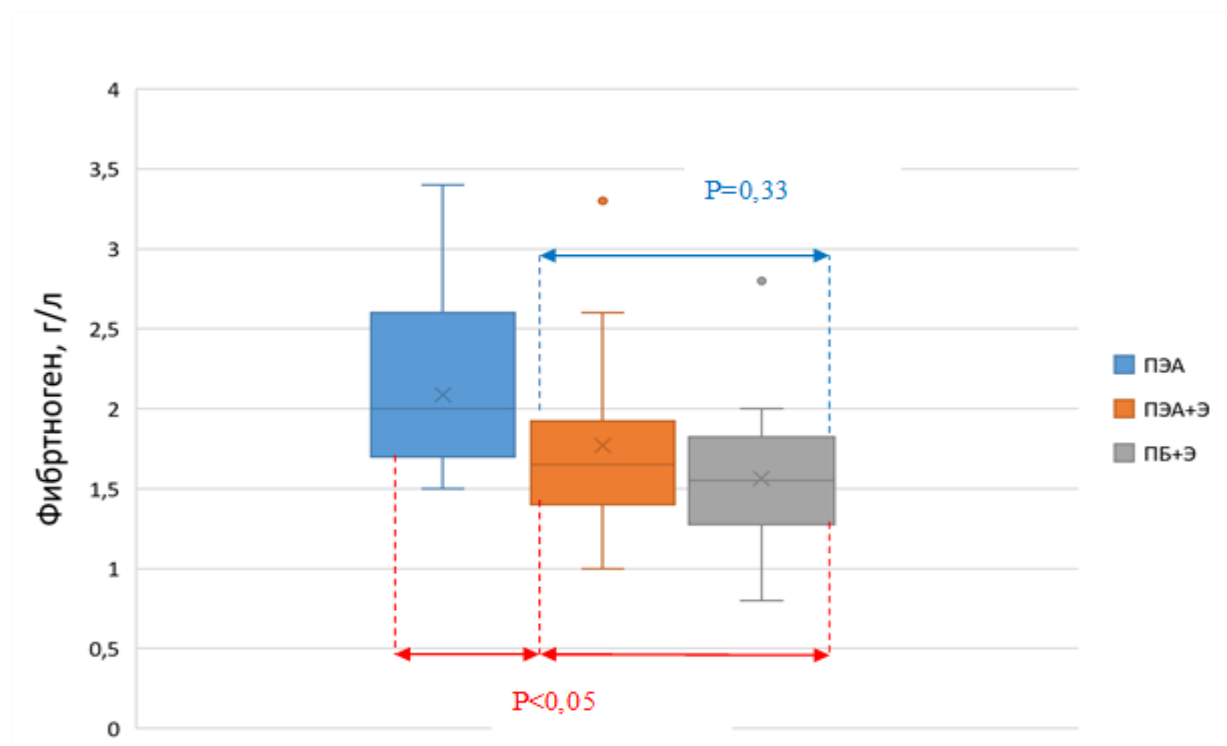


Рисунок 3.7 – Фибриноген крови после основного этапа операции

Активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ) на основном этапе операции было статистически значимо выше у пациентов в группе ПЭА+Э по сравнению с остальными группами ( $p=0,006$ ), его среднее значение (СО) зарегистрировано по верхней границе референтного интервала и составило 37 (4) сек., в то время как в группе ПБ+Э оно было определено на уровне 34 (3) сек., а в контрольной группе 33 (4) сек. и статистически значимо не отличалось ( $p=0,94$ ), данные представлены на рисунке 3.8.

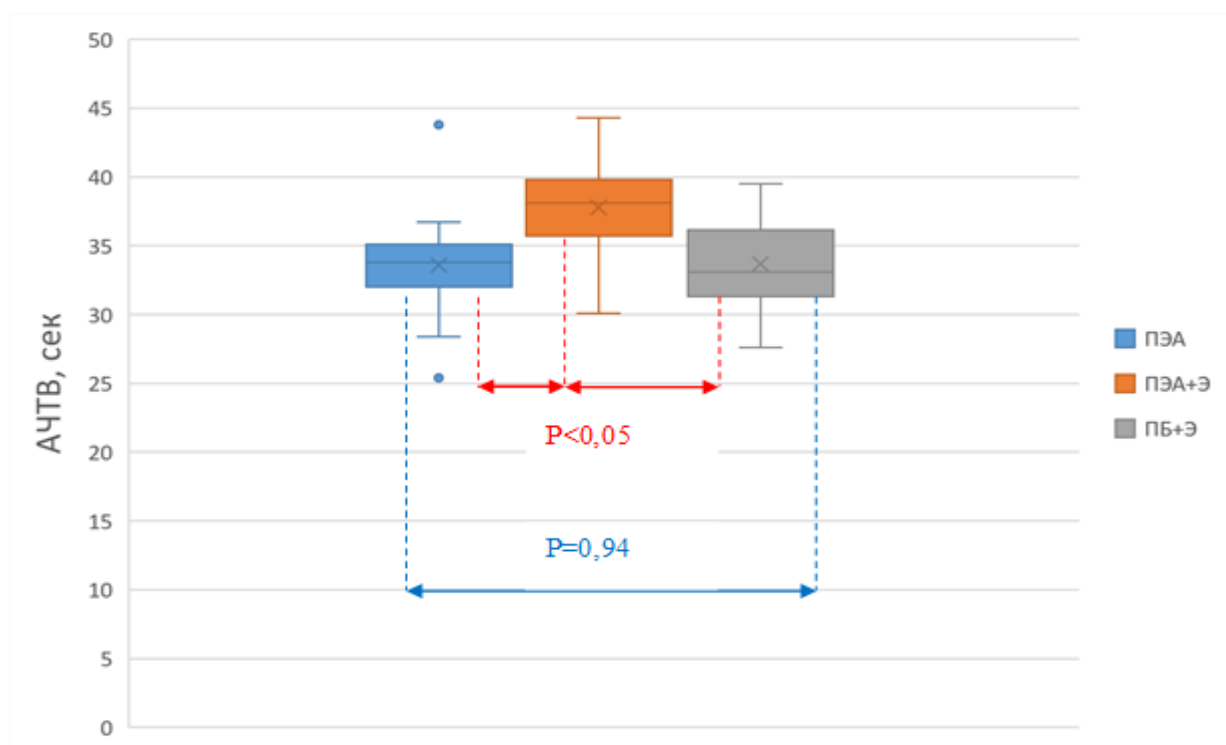


Рисунок 3.8 – АЧТВ (сек) после основного этапа операции

Вероятнее всего, зарегистрированные различия в АЧТВ могут быть связаны с невысокой статистической мощностью нашего исследования. Динамика основных лабораторных тестов представлена в таблице 3.7.

Таблица 3.7 - Динамика стандартных лабораторных тестов

Среднее значение и стандартное отклонение (СО)

| Показатель  | До операции       |                   |           | Во время операции |           |           | 1 ПОД     |           |           |
|---|-------------------|-------------------|-----------|-------------------|-----------|-----------|-----------|-----------|-----------|
|   | ПЭА               | ПЭА+Э             | ПБ+Э      | ПЭА               | ПЭА+Э     | ПБ+Э      | ПЭА       | ПЭА+Э     | ПБ+Э      |
| АЧТВ, с   | 32(4)             | 35(6)             | 34(5)     | 33(4)             | 37(4) **  | 34(3)     | 34(4)     | 34(4)     | 32(4)     |
| ПТВ, с  | 12,4(11,8; 12,9)* | 13,1(1,2)         | 12,4(0,9) | 13,2(0,8)         | 13,8(1,2) | 13,5(1,3) | 15,4(2,0) | 14,2(2,1) | 14,5(1,6) |
| ТВ, с   | 16,1(15,1; 21,5)* | 17,3(16,8; 21,6)* | 18,5(3,8) | 20,1(5,7)         | 21,3(5,9) | 21,1(4,4) | 17,1(4,5) | 18,9(5,1) | 17,1(3,8) |
| Фибриноген, г/л   | 2,7(0,7) **       | 2,0(0,7)          | 2,1(0,6)  | 2,1(0,5) **       | 1,7(0,6)  | 1,6(0,5)  | 3,7(1)    | 2,9(1)    | 2,9(1)    |
| АТ Ш, %   | 108(17)           | 95(16)            | 104(12)   | 82(12)            | 83(17)    | 79(10)    | 94(15)    | 96(11)    | 98(13)    |
| Тромбоциты,<br>×10 <sup>9</sup>   | 353(144)          | 306(85)           | 279(57)   | 294(77)           | 270(66)   | 256(73)   | 293(73)   | 270(81)   | 268(80)   |
| Гемоглобин, г/л   | 128(11)           | 133(11)           | 132(8)    | 100(12) **        | 112(12)   | 108(9)    | 107(12)   | 116(13)   | 117(12)   |
| Примечание:<br>*Указана Ме (Q1; Q3),<br>**Однофакторный дисперсионный анализ; критерий Крускала-Уоллиса; p<0,05 |                   |                   |           |                   |           |           |           |           |           |

При межгрупповой оценке показателей тромбоэластографии статистически и клинически значимых различий на всех этапах наблюдения не зарегистрировано ( $p > 0,05$ ). Однако, обращает на себя внимание факт, что коагуляционный индекс (CI), как интегральный показатель, на предоперационном этапе имел тенденцию к гипокоагуляции в группах с противосудорожной терапией (ПЭА+Э и ПБ+Э). Это может свидетельствовать о негативном влиянии длительного приёма антиконвульсантов на общий коагуляционный потенциал. Тем не менее, все показатели были в пределах референсных значений, выявленные тенденции не носили угрожающего характера и представляют лишь клинический интерес. Данные представлены в таблице 3.8.

Следует отметить, что ни в одной из групп не было зарегистрировано ни одного случая геморрагических осложнений (0 %, 95% ДИ от 0 % до 18 %).

Таблица 3.8 – Динамика показателей тромбоэластографии

Указана Ме (Q1; Q3)

| Показатель**   | До операции    |                  |               | Во время операции |               |               | На 1 ПОД        |                |                |
|--|----------------|------------------|---------------|-------------------|---------------|---------------|-----------------|----------------|----------------|
|  | ПЭА            | ПЭА+Э            | ПБ+Э          | ПЭА               | ПЭА+Э         | ПБ+Э          | ПЭА             | ПЭА+Э          | ПБ+Э           |
| R (сек.)   | 7,1(5,2)*      | 7,2(5,2; 8,8)    | 6,6(2,1)*     | 6,9(4,7; 8,5)     | 8,0(1,9)*     | 6,9(3,5)*     | 7,4(4,8; 9,7)   | 5,5(4,4; 7)    | 5,7(2,1)*      |
| K (сек.)   | 1,3(0,8; 3,5)  | 1,8(1,7; 2,9)    | 2,7(1,4)*     | 1,4(1,1; 2,0)     | 2,2(1,6; 3,2) | 2,4(1,5; 3,1) | 1,5(1,3; 2,2)   | 1,8(1,2; 2,4)  | 1,6(0,6)*      |
| Угол -α (°)  | 59(19)*        | 54(16)*          | 58(15)*       | 64(13)*           | 52(17)*       | 45(13)*       | 63(16)*         | 64(59; 70)*    | 63(11)*        |
| МА (мм)  | 59(8)*         | 53(9)*           | 55(8)*        | 57(7)*            | 52(7)*        | 49(6)*        | 62(6)*          | 60(9)*         | 61(10)*        |
| СI   | 1,5(-4,7; 3,0) | -2,3(-4,5; -1,0) | -1,6(3,4)**   | -0,5(-2,4; 1,5)   | -2,9(3,7)*    | -2,6(4,4)*    | -1,1(-3,6; 1,7) | 0,4(-0,6; 2,4) | 0,5(-2,2; 1,7) |
| Ly30 (%)   | 2,7(0,3; 5,1)  | 1,4(0,6; 3,8)    | 3,3(0,7; 9,5) | 4,2(0,7; 6,5)     | 0,3(0,1; 1,4) | 4,6(4,0)*     | 0,3(0; 3,7)     | 0,8(0,1; 2,7)  | 1,1(0,4; 3,8)  |
| Примечания:<br>* Указано среднее значение (СО);<br>**Однофакторный дисперсионный анализ; критерий Крускала-Уоллиса ; |                |                  |               |                   |               |               |                 |                |                |

### 3.3.3 Обсуждение

Зарегистрированные статистически значимые отличия в предоперационном уровне фибриногена у пациентов, принимающих антиконвульсанты, по сравнению с детьми, не получающих противосудорожную терапию, вероятно обусловлено нарушением белковосинтезирующей функции печени на фоне длительного приёма медикаментов.

В то же время, увеличение АЧТВ в группе ПЭА+Э на высоте кровопотери и гемодилюции (основной этап операции) вероятно обусловлено относительным снижением коагуляционного потенциала крови в результате ограниченного резерва факторов свёртывания крови на фоне приёма противоэпилептических препаратов и связано с механизмом их элиминации. Известно, что большинство антиконвульсантов метаболизируются в печени. При этом, в результате биотрансформации образуются токсические продукты (4-ен-вальпроевая кислота, карбомазепин-10,11-эпоксид и другие), которые при длительном воздействии могут приводить к лекарственному гепатиту. Наряду с этим ингибирующее действие противоэпилептических препаратов на печеночные ферменты в условиях низкой адсорбции витамина К и фолиевой кислоты в пищеварительном тракте способствуют развитию дефицита факторов свёртывания крови и мегалобластной анемии.

Следовательно, отклонения в гемостазиологических показателях, вероятно отражают негативное влияние длительного приёма антиконвульсантов на систему гемостаза, однако эти изменения клинически незначимы, не несут угрозу кровотечения и связанных с ним осложнений (0 %, 95% ДИ от 0 % до 9,5 %) при использовании регионарных методов обезболивания, что согласуется с литературными данными [240, 247].

### 3.4 РЕЗЮМЕ

Продленная эпидуральная анальгезия сопровождается периоперационной гемодинамической стабильностью и обеспечивает хорошую преемственность

анестезии и послеоперационного обезболивания у пациентов с тяжелыми формами ДЦП и отягощенным коморбидным фоном.

Продленная эпидуральная анальгезия не увеличивает риск развития геморрагических и неврологических осложнений у детей с тяжелыми формами ДЦП, сопутствующей эпилепсией и гидроцефалией при операциях на тазобедренном суставе.

Продленная блокада бедренного нерва в сочетании с однократной анестезией седалищного нерва как анальгетический компонент анестезиологической защиты не уступает по эффективности продленной эпидуральной блокаде при операциях на тазобедренном суставе у детей с ДЦП, способствует периоперационной гемодинамической стабильности и является более предпочтительной для детей с отягощенным коморбидным фоном.

Продленная блокада бедренного нерва и ПЭА в сочетании с НПВП позволяют снизить дозу опиоидов в 3 раза и обладают лучшим профилем эффективность/безопасность по сравнению с методикой ПЭА, потенцированной фентанилом.

Седация бензодиазепинами в послеоперационном периоде является эффективной и безопасной альтернативой аналгоседации фентанилом при любом методе регионарного обезболивания у детей с ДЦП после операций на тазобедренном суставе.

Базовая противосудорожная терапия у детей с ДЦП и сопутствующей эпилепсией приводит к изменениям в лабораторных тестах с тенденцией к гипокоагуляции, что отражается в уменьшении концентрации фибриногена, удлинении АЧТВ и снижении общего коагуляционного индекса в отрицательный диапазон.

Выявленные изменения не сопровождаются клинически значимой коагулопатией и не увеличивают риск развития геморрагических осложнений (0 %, 95% ДИ от 0 % до 9,5 %) при использовании регионарных методов обезболивания во время операций на тазобедренном суставе в сочетании с многоуровневой сухожильной-мышечно пластикой.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ.

По данным федеральной службы государственной статистики Российской Федерации в 2018 году зарегистрировано 45,2 случая детского церебрального паралича (ДЦП) на 100 000 детей. Одним из наиболее частых и серьезных осложнений у пациентов с тяжелыми формами ДЦП, выраженными двигательными расстройствами GMFCS IV-V, является вывих или подвывих бедра. План оперативного лечения вывиха бедра в настоящее время сводится к выполнению одномоментных реконструктивных или паллиативных вмешательств на тазобедренном суставе, совместно с многоуровневой пластикой сухожильно-мышечного аппарата нижней конечности.

Оперативные вмешательства у детей с ДЦП имеют ряд особенностей, определяющих риск развития ближайших и отсроченных осложнений, что диктует повышенные требования к обеспечению безопасности периоперационного периода. Факторы риска могут быть связаны с коморбидным фоном пациента, методами анестезиологической защиты, тяжестью хирургического лечения.

Интеллектуальные отклонения, гидроцефалия, эпилепсия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь, нутритивная недостаточность разной степени выраженности являются основными сопутствующими заболеваниями у детей с церебральным параличом. Патология органов дыхания, ЖКТ, головного мозга, деформация скелета, зубочелюстные аномалии увеличивают риск возможных интраоперационных нежелательных явлений, тем самым оказывая влияние на выбор анестезиологом способа защиты от боли. К хирургическим особенностям реконструктивных и паллиативных оперативных вмешательств на тазобедренном суставе относятся костное кровотечение. Сопутствующая же эпилепсия на фоне терапии антиконвульсантами является одной из причин коагулопатии и как следствие может потенциально увеличивать периоперационную кровопотерю и риск геморрагических осложнений.

Обеспечение безопасности периоперационного периода представляется важной проблемой, от решения которой зависит конечный результат



хирургического лечения и дальнейшая реабилитация детей с церебральным параличом. В этой связи, является актуальным создание алгоритма анестезиологической защиты и послеоперационного лечения боли у детей со средними и тяжёлыми формами ДЦП и отягощенным коморбидным фоном при операциях на тазобедренном суставе. Отсутствие подобной концепции стало мотивом для выполнения данной диссертационной работы.

**Цель исследования.** Улучшить качество анестезиологической защиты и лечения послеоперационной боли у детей с тяжёлыми формами ДЦП на основе регионарных методов анальгезии при операциях на тазобедренном суставе в сочетании с многоуровневой сухожильно-мышечной пластикой нижней конечности.

Работа выполнена в рамках ретроспективного анализа, проспективной части и подгруппового исследования на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр травматологии и ортопедии имени академика Г.А. Илизарова» Министерства здравоохранения Российской Федерации в период с 2018 г. по 2020 годы.

**Объект исследования** - 235 детей со спастическими вывихами или подвывихами бедер на фоне средней или тяжёлой степени ДЦП (III-V уровень по GMFCS), которым проводились реконструктивные или паллиативные вмешательства на тазобедренном суставе.

Для реализации поставленной цели, используя современную методологию научных исследований, мы оценили эффективность и безопасность продлённой эпидуральной анальгезии у детей с ДЦП, сопутствующей эпилепсией и (или) гидроцефалией. Провели сравнительную оценку различных вариантов анестезиологической защиты, послеоперационного обезболивания и седации у данной категории пациентов. Изучили состояние системы гемостаза при различных вариантах регионарной анальгезии у детей с церебральным параличом и сопутствующей эпилепсией на фоне терапии антиконвульсантами. Разработали алгоритм анестезиологической защиты и послеоперационного лечения боли у пациентов со средними и тяжёлыми формами ДЦП при операциях на

тазобедренном суставе в сочетании с многоуровневой сухожильно-мышечной пластикой.

На основании полученных в ходе **ретроспективного исследования** данных мы подтвердили эффективность и безопасность продленной эпидуральной анальгезии при операциях на тазобедренном суставе у детей со средней и тяжелой формами ДЦП, сопутствующей эпилепсией и гидроцефалией. ПЭА позволила обеспечить хорошую преемственность анестезии и послеоперационной анальгезии в ближайшем периоперационном периоде.

Данный вид обезболивания не сопровождался критическими интраоперационными осложнениями (0 %, 95% ДИ от 0 % до 4,4 %). Основные же некритические осложнения были связаны с гипотонией, встречались нечасто (7,2 %, 95% ДИ от 1,6% до 14,6 %), при этом среднее артериальное давление поддерживалось на уровне физиологической нормы своевременным введением вазопрессоров.

Мы не выявили существенных различий в дополнительном обезболивании у пациентов исследуемых групп в отделении реанимации. Парацетамол в группе с эпилепсией и гидроцефалией по сравнению с контрольной группой назначался в 28,3 % случаев (95% ДИ от 18 % до 40,6 %) и в 26,9 % (95% ДИ от 16,7 % до 39,1 %) соответственно и статистически значимых различий не выявлено.

Таким образом ПЭА в раннем послеоперационном периоде подтвердила свою целесообразность в структуре многокомпонентной анальгезии у детей с тяжёлыми формами ДЦП и отягощенным коморбидным фоном.

Проанализировав осложнения, мы не установили явной причинно-следственной связи между зарегистрированными нежелательными последствиями и продленной эпидуральной анальгезией, тем самым подтвердив ее безопасность. У пациентов в отделении реанимации были зарегистрированы 2 случая ларингоспазма, по 1 (1,5 %) случаю в каждой из наблюдаемых групп (95% ДИ от 0,04 % до 8 %) и 1 случай судорожного синдрома (1,5 %) в группе с эпилепсией и гидроцефалией (95% ДИ от 0,04 % до 8 %). Геморрагических осложнений у детей, принимающих антиконвульсанты, не было (0 %, 95% ДИ от 0 до 8,2 %). Также

следует отметить, что при анализе структуры осложнений не зарегистрировано ни одного случая остро возникшего неврологического расстройства, связанного с эпидуральной гематомой (0 %, 95% ДИ от 0 % до 4,4 %) или же резким повышением внутричерепного давления (0 %, 95 % ДИ от 0 % до 20,6 %), что согласуется с данными крупных европейских исследований по вопросам безопасности использования продленной эпидуральной анальгезии у детей [85, 86].

На основании данных полученных в результате **проспективного исследования** мы выявили на всех этапах наблюдения стабильный гемодинамический профиль в группе с продленной блокадой бедренного нерва и однократной интраоперационной анестезией седалищного нерва. Данный факт может иметь решающее значение при травматичных вмешательствах с большей кровопотерей, а также при сочетании взаимно отягощающих факторов, таких как: нутритивная недостаточность и низкий ОЦК у детей с ДЦП.

В интраоперационном периоде не было зарегистрировано ни одного критического осложнения в группах с ПЭА (0 %, 95% ДИ от 0 % до 4,3 %) и продленной блокадой бедренного нерва (0 %, 95% ДИ от 0 % до 8,9 %). Основное количество некритических осложнений пришлось на долю гемодинамических нарушений, однако их частота была небольшой (в группе ПЭА+Ф 6,3 %, 95% ДИ от 0,77 % до 20,8 %, в группе ПЭА+БД 8,1 %, 95% ДИ от 1,7 % до 21,9 %, в группе ПБ+БД 3,1 %, 95% ДИ от 0,08 % до 16,2 %), а среднее АД поддерживалось в пределах физиологической нормы на фоне терапии вазопрессорами.

Вероятность развития нестабильной гемодинамики в группе ПЭА+БД оказалась выше по сравнению с ПЭА+Ф и ПБ+БД, что подтверждается значениями относительного риска (ОР):  $ОР_{ПЭА+БД/ПЭА+Ф} = 1,297$  (95% ДИ от 0,231 до 7,285),  $ОР_{ПЭА+БД/ПБ+БД} = 2,595$  (95% ДИ от 0,284 до 23,727), тогда как в ПБ+БД ниже чем в ПЭА+Ф –  $ОР_{ПБ+БД/ПЭА+Ф} = 0,5$  (95% ДИ от 0,048 до 5,243).

Таким образом, у детей с отягощенным коморбидным фоном при операциях на тазобедренном суставе использование перинеуральных блокад нижней конечности предпочтительнее продленной эпидуральной анальгезии за счет минимизации риска гемодинамических расстройств.

Изучив влияние различных видов регионарного обезболивания на течение послеоперационного периода, становится очевидным их преимущества. Продленная блокада бедренного нерва и ПЭА при операциях на тазобедренном суставе у детей с ДЦП позволили обеспечить хорошую преемственность анестезии и послеоперационной анальгезии, снизить потребность в наркотических анальгетиках и минимизировать возможные риски от их применения. В связи с этим представляется важным применять принцип мультимодального обезбоживания, последовательно назначая болеутоляющие средства в сочетании с методами регионарной анальгезии. Применение НПВП и наркотических анальгетиков в зависимости от объективного болевого статуса позволило снизить дозу опиоидов в 3 раза и достичь анальгетического эффекта, сопоставимого с использованием ПЭА, потенцированной микроструйным введением фентанила.

В исследовании мы показали, что применение бензодиазепинов позволило создать комфортные условия для пациентов с ДЦП, достичь физического и психологического комфорта без отрицательных последствий, присущих наркотическим анальгетикам. Зафиксированный один случай осложнений – кратковременное апноэ в группе с аналгоседацией фентанилом (5,8 %, 95% ДИ от 0,08 % до 16,2 %), вероятно связан с использованием опиоидов. Подобные серьезные неблагоприятные респираторные явления в педиатрической практике (депрессия дыхания) хорошо известны и чаще встречаются у детей с ДЦП, ввиду существенного неврологического дефицита, по сравнению с детьми без сопутствующей патологии.

Депрессия дыхания – серьёзное осложнение и в педиатрической практике чаще встречается у детей с ДЦП на фоне выраженного неврологического дефицита и отягощённого коморбидного фона. В этой связи уменьшение потребности в наркотических анальгетиках за счёт регионарных методов без ущерба для качества послеоперационного обезбоживания, а также создание психоэмоционального комфорта представляется важным аспектом безопасности у этой категории пациентов.

Следует отметить, что в группах с послеоперационной седацией бензодиазепинами, депрессии дыхания не было зарегистрировано ни у одного ребёнка (0 %, 95% ДИ от 0 % до 7,8 %) и (0 %, 95% ДИ от 0 % до 8,9 %), равно как и других неблагоприятных явлений, что обусловлено минимизацией использования наркотических анальгетиков и согласуется с имеющимися исследованиями в этой области.

Таким образом продлённые методы регионарного обезболивания в сочетании с НПВП и седацией бензодиазепинами обладают лучшим профилем эффективность/безопасность по сравнению с продленной эпидуральной анальгезией, потенцированной микростуйным введением фентанила.

На основании результатов **подгруппового исследования** мы показали изменения в лабораторных тестах с тенденцией к гипокоагуляции на фоне базовой противосудорожной терапии у детей с ДЦП и сопутствующей эпилепсией при операциях на тазобедренном суставе. Выявленные низкие предоперационные уровни фибриногена у пациентов, принимающих антиконвульсанты вероятно связаны с нарушением белковосинтезирующей функции печени на фоне длительного приёма медикаментов. В то же время, увеличение АЧТВ в группе с ПЭА и эпилепсией на высоте кровопотери и гемодилюции (основной этап операции) вероятно обусловлено ограниченным резервом факторов свёртывания крови, связанным с приемом и элиминацией противозепилептических препаратов.

Следует отметить, что ни в одной из групп не было зарегистрировано ни одного случая геморрагических осложнений (0 %, 95% ДИ от 0 % до 18,1 %).

Таким образом, отклонения в гемостазиологических показателях, вероятно отражают негативное влияние длительного приёма антиконвульсантов на систему гемостаза, однако эти изменения клинически незначимы, не несут угрозу кровотечения и связанных с ним осложнений при использовании регионарных методов обезболивания, что согласуется с доступными литературными данными [240, 247].

## **ВЫВОДЫ**

1. Продлённая эпидуральная анальгезия является эффективным методом в структуре анестезиологической защиты и послеоперационного обезболивания у детей с тяжёлыми формами ДЦП и не увеличивает риск

неврологических и геморрагических осложнений на фоне сопутствующей эпилепсии и (или) гидроцефалии.

2. Продлённая блокада бедренного нерва в сочетании с однократной анестезией седалищного нерва по сравнению с ПЭА обладает сравнимой эффективностью и способна снизить риск гемодинамических расстройств во время операции у детей с тяжёлыми формами ДЦП и (или) отягощённым коморбидным фоном в 2 - 2,6 раза.
3. Продлённая блокада бедренного нерва, равно как и ПЭА, в сочетании с НПВП являются эффективными способами послеоперационного обезболивания и позволяют в 3 раза снизить потребность в наркотических анальгетиках по сравнению с методикой ПЭА, потенцированной фентанилом.
4. Седация бензодиазепинами в послеоперационном периоде является эффективной и безопасной альтернативой аналгоседации фентанилом при любом методе регионарного обезболивания и позволяет минимизировать риск депрессии дыхания у детей с тяжёлыми формами ДЦП и (или) отягощённым коморбидным фоном после операций на тазобедренном суставе.
5. Использование антиконвульсантов для базовой противосудорожной терапии у детей с ДЦП и сопутствующей эпилепсией приводит к изменению лабораторных тестов с тенденцией к гипокоагуляции, однако не сопровождается клинически значимой коагулопатией, не увеличивает операционную кровопотерю и риск геморрагических осложнений на фоне регионарных методов обезболивания.

## ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У детей с тяжелыми формами ДЦП (GMFCS III-IV), сопутствующей эпилепсией и (или) гидроцефалией при операциях на тазобедренном суставе с целью контроля над болью рекомендовано применять продленную эпидуральную анальгезию.
2. В случаях, когда нейроаксиальная блокада противопоказана рекомендовано использовать альтернативный способ анестезиологической защиты и послеоперационного обезболивания на основе продлённой блокады бедренного нерва в сочетании с однократной блокадой седалищного нерва.
3. Для определения оптимального метода периоперационной анальгезии рекомендовано пользоваться алгоритмом в соответствии с приложением В.
4. У детей с тяжелыми формами ДЦП после оперативных вмешательств на тазобедренном суставе в отделении реанимации рекомендовано последовательно назначать дополнительные обезболивающие препараты на фоне регионарных методов анальгезии в соответствии с объективным болевым статусом по шкале r-FLACC, представленной в приложении А.
5. При выраженном болевом синдроме (7 и более баллов по шкале r-FLACC) с целью аналгоседации рекомендовано применять фентанил путем внутривенного микроструйного введения через шприцевой дозатор в дозе 1,5 мкг/кг/ч.
6. С целью седации детей с тяжелыми формами ДЦП в раннем послеоперационном периоде в отделении реанимации рекомендовано микроструйное введение бензодиазепинов с контролем глубины медикаментозного сна в соответствии со шкалами Richmond и Ramsay, представленных в приложении Б.
7. Всем детям с ДЦП и сопутствующей эпилепсией на фоне приема антиконвульсантов рекомендовано в периоперационном периоде не прекращать противосудорожную терапию с обязательным контролем параметров системы гемостаза.



## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

|           |  |
|-----------|--|
| COMFORT-B | - поведенческая шкала (COMFORT-Behavior)   |
| CPNB      | - непрерывный периферический нервный блок (Continuous Peripheral Nerve Block)                      |
| CS        | - компартмент синдрома (Compartment Syndrome)  |
| GMFCS     | - система классификации больших моторных функций (Gross Motor Function Classification Scale)       |
| INRS      | - индивидуальная числовая рейтинговая шкала боли (the Individualized Numeric Rating Scale)         |
| MAPS      | - многомерная оценочная шкала боли (The Multidimensional Assessment Pain Scale)                    |
| Max       | - максимальное значение показателя   |
| Me        | - медиана  |
| Min       | - минимальное значение показателя  |
| MRSA      | - метициллинрезистентный золотистый стафилококк (Methicillin-resistant Staphylococcus aureus)      |
| n         | - количество пациентов (участников), наблюдений  |
| NCCPC-PV  | - шкала оценки послеоперационной боли у некоммуникативных детей (the Non-Communicating Child Pain) |
| PPP       | - профиль послеоперационной боли (Persistent postsurgical pain)                                    |
| PRAN      | - педиатрическая регионарная анестезиологическая сеть (Pediatric Regional Anesthesia Network)      |
| Q1        | - 1-ый квартиль (25 процентиль)  |
| Q3        | - 3-й квартиль (75 процентиль)   |
| RASS      | - шкала агитации/седации Ричмонд (Richmond Agitation/Sedation Scale)                               |
| r-FLACC   | - пересмотренная шкала «Лицо», «Ноги», «Активность», «Крик и Утешительность» (the revised          |

|       |  |
|-------|--|
|       | Face, Legs, Activity, Cry, and Consolability scale)              |
| RSAS  | - шкала седации/ажитации Райкера (Riker SedationAgitation Scale) |
| RSS   | - шкала седации Рамсей (Ramsay Sedation Scale).                  |
| SBS   | - Государственная поведенческая шкала (State Behavioral Scale)   |
| VWF   | -фактор фон Виллебранда (von Willebrand factor)                  |
| АДср  | - среднее артериальное давление                                  |
| АиР   | - анестезиология и реанимация                                    |
| АЧТВ  | - активированное частичное тромбопластиновое время               |
| БВБК  | - большой вертел бедренной кости                                 |
| БСК   | - бугристость седалищной кости                                   |
| ВК    | - вальпроевая кислота  |
| ВПШ   | - вентрикулоперитонеальный шунт                                  |
| ГЭРБ  | - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь                         |
| ДИ    | - доверительный интервал   |
| ДЦП   | - детский церебральный паралич                                   |
| ИВЛ   | - искусственная вентиляция легких                                |
| ИМТ   | - индекс массы тела  |
| МНОАР | - московское научное общество анестезиологов-реаниматологов      |
| НПВП  | - нестероидные противовоспалительные препараты                   |
| ОДН   | - острая дыхательная недостаточность                             |
| ОР    | - относительный риск   |
| ОССН  | - острая сердечно-сосудистая недостаточность                     |
| ОЦК   | - объем циркулирующей крови                                      |
| ОШ    | - отношения шансов   |
| ПБ+БД | - периневральная блокада и седация бензодиазепинами              |
| ПБ+Э  | - периневральная блокада и эпилепсия                             |
| ПВ    | - протромбиновое время   |
| ПОД   | - первый после операции день                                     |

|        |   |
|--------|---|
| ПЭА    | - продленная эпидуральная анальгезия                            |
| ПЭА+БД | - продленная эпидуральная анальгезия и седация бензодиазепинами |
| ПЭА+Ф  | - продленная эпидуральная анальгезия и аналгоседация фентанилом |
| ПЭА+Э  | - продленная эпидуральная анальгезия и эпилепсия                |
| РККИ   | - рандомизированное контролируемое клиническое исследование     |
| СИ     | - сердечный индекс  |
| СО     | - стандартное отклонение  |
| США    | - Соединенные Штаты Америки                                     |
| УЗИ    | - ультразвуковое исследование                                   |
| УИ     | - ударный индекс  |
| ЧСС    | - частота сердечных сокращений                                  |
| ЭА     | - эпидуральная анальгезия                                       |
| ЭГ     | - эпилепсия и гидроцефалия                                      |

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Completeness and correctness of cerebral palsy diagnoses in two health registers: implications for estimating prevalence / S. J. Hollung, T. Vik, R. Wiik [et al.] // *Dev. Med. Child Neurol.* - 2017. - Vol. 59, no. 4. – P. 402-406.
2. An international survey of cerebral palsy registers and surveillance systems / S. Goldsmith, S. McIntyre, H. Smithers-Sheedy [et al.] // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2016. - Vol. 58, Suppl. 2. – P. 11-17.
3. Детский церебральный паралич: диагностические ошибки / Л. А. Пак, Л. М. Кузенкова, А. Л. Куренков, Б. И. Бурсагова // *Российский педиатрический журнал.* - 2018. - Т. 21, № 4. - С. 237-240.
4. Early diagnosis and classification of cerebral palsy: an historical perspective and barriers to an early diagnosis / A. Velde, C. Morgan, I. Novak [et al.] // *J. Clin. Med.* - 2019. - Vol. 8, no. 10. – P. 1599.
5. *Здравоохранение в России 2019. Статистический сборник / Росстат.* - М., 2019. – 169 с.
6. *Детский церебральный паралич и эпилепсия. Современные подходы к лечению: метод. рекомендации № 27 / Т. Т. Батышева, С. В. Трепилец, В. М. Трепилец [и др].* - М.: ГБУЗ «Научно-практический центр детской психоневрологии Департамента здравоохранения города Москвы», 2016. – 24 с.
7. Кондакова Н. А. Инвалидность детского населения как медико-социальная проблема / Н. А. Кондакова, Л. Н. Нацун // *Здоровье человека, теория и методика физической культуры и спорта.* – 2019. – № 4 (15). – С. 285-296.
8. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy / R. Palisano, P. Rosenbaum S. Walter [et al.] // *Dev. Med. Child Neurol.* – 1997. – Vol. 39, no. 4. – P. 214–223.
9. Content validity of the expanded and revised gross motor function classification system / R. Palisano, P. Rosenbaum, D. Bartlett, M. Livingston // *Dev. Med. Child Neurol.* - 2008. - Vol. 50, no. 10. - P. 744–750.

10. Dohin B. The spastic hip in children and adolescents / B. Dohin // Orthop. Traumatol. Surg. Res. - 2019. – Vol. 105, no. 1S. – P. S133-S141.
11. Determinants of hip and femoral deformities in children with spastic cerebral palsy / Y. Cho, E. S. Park, H. K. Park [et al.] // Ann. Rehabil. Med. - 2018. – Vol. 42, no. 2. – P. 277-285.
12. Shrader M. W. Hip surveillance in children with cerebral palsy / M. W. Shrader, L. Wimberly, R. Thompson // J. Am. Acad. Orthop. Surg. - 2019. – Vol. 27, no. 20. – P. 760-768.
13. Bugler K. E. Hip displacement in children with cerebral palsy in Scotland: a total population study / K. E. Bugler, M. S. Gaston, J. E. Robb // J. Child. Orthop. - 2018. – Vol.12, no. 6. - P. 635-639.
14. Davids J. R. Management of neuromuscular hip dysplasia in children with cerebral palsy: lessons and challenges / J. R. Davids // J. Pediatr. Orthop. – 2018. - Vol. 38, Suppl. 1. - P. S21-S27.
15. Lins L. A. Natural history of spastic hip disease / L. A. Lins, C. J. Watkins, B. J. Shore // J. Pediatr. Orthop. – 2019. – Vol. 39, no. 6, Suppl. 1. - P. S33-S37.
16. Huser A. Hip surveillance in children with cerebral palsy / A. Huser, M. Mo // Orthop. Clin. North Am. – 2018. – Vol. 49, no. 2. - P. 181-190.
17. Helenius I. J. Cerebral palsy with dislocated hip and scoliosis: what to deal with first? / I. J. Helenius, E. Viehweger, R. M. Castelein // J. Child. Orthop. – 2020. – Vol. 14, no. 1. - P. 24-29.
18. Givon U. Management of the spastic hip in cerebral palsy / U. Givon // Curr. Opin. Pediatr. – 2017. – Vol. 29, no. 1. - P. 65-69.
19. Reddihough D. Cerebral palsy in childhood / D. Reddihough // Aust. Fam. Physician. - 2011. – Vol. 40, no. 4. – P. 192-196.
20. Bladder and bowel control in children with cerebral palsy: case-control study / M. Ozturk, F. Oktem, N. Kisioglu [et al.] // Croat. Med. J. – 2006. – Vol. 47, no. 2. - P. 264-270.

21. Alriksson-Schmidt A. Pain in children and adolescents with cerebral palsy: a population-based registry study / A. Alriksson-Schmidt, G. Hägglund // *Acta Paediatr.* - 2016. - Vol. 105, no. 6. - P. 665-670.
22. Pain in young people aged 13–17 years with cerebral palsy: cross-sectional, multicentre European study / K. N. Parkinson, H. O. Dickinson, C. Arnaud [et al.] // *Arch. Dis. Child.* - 2013. – Vol. 98, no. 6. – P. 434–440.
23. Pain, motor function and health-related quality of life in children with cerebral palsy as reported by their physiotherapists / M. Badia, I. Riquelme, B. Orgaz [et al.] // *BMC Pediatrics.* – 2014. - Vol. 14. - P. 192.
24. Chronic pain, fatigue, and depressive symptoms in adults with spastic bilateral cerebral palsy / V. Slot, C. Nieuwenhuijsen, V. Berg-Emons [et al.] // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2012. – Vol. 54. - P. 836–842.
25. Single-event multilevel surgery for children with cerebral palsy: a systematic review / J. L. McGinley, F. Dobson, R. Ganeshalingam [et al.] // *Dev. Med. Child Neurol.* - 2012. – Vol. 54, no. 2. - P. 117-128.
26. Genêt F. Orthopaedic surgery for patients with central nervous system lesions: Concepts and techniques / F. Genêt, P. Denormandie, M. A. Keenan // *Ann. Phys. Rehabil. Med.* – 2019. – Vol. 62, no. 4. - P. 225-233.
27. Comparing the Pemberton osteotomy and modified San Diego acetabuloplasty in developmental dysplasia of the hip / R. Badrinath, J. D. Bomar, D. R. Wenger [et al.] // *J. Child. Orthop.* – 2019. – Vol. 13, no. 2. - P. 172-179.
28. Outcome of femoral varus derotational osteotomy for the spastic hip displacement: implication for the indication of concomitant pelvic osteotomy / H. Park, S.W. Abdel-Baki, K.-B. Park [et al.] // *J. Clin. Med.* – 2020. – Vol. 9, no. 1. - P. 256.
29. Proximal femoral varus derotation osteotomy in children with cerebral palsy: the effect of age, Gross Motor Function Classification System Level, and surgeon volume on surgical success / B. J. Shore, D. Zurakowski, C. Dufreny [et al.] // *J. Bone Joint Surg. Am.* – 2015. - Vol. 97, no. 24. - P. 2024-2031.

30. Analysis of orthopedic surgical procedures in children with cerebral palsy / I. Rehbein, V. Teske, I. Pagano [et al.] // *World J. Orthop.* – 2020. – Vol. 11, no. 4. - P. 222-231.
31. Sharan D. Orthopedic surgery in cerebral palsy: Instructional course lecture / D. Sharan // *Indian J. Orthop.* – 2017. – Vol. 51, no. 3. - P. 240--255.
32. Proximal femoral excision with interposition myoplasty for cerebral palsy patients with painful chronic hip dislocation / N.K. Patel, S. Sabharwal, C. R. Gooding [et al.] // *J. Child. Orthop.* – 2015. – Vol. 9, no. 4. - P. 263-271.
33. Hip salvage surgery in cerebral palsy cases: a systematic review / R.C. Souza, M.V. Mansano, M. Bovo [et al.] // *Rev. Bras. Ortop.* – 2015. – Vol. 50, no. 3. – P. 254-259.
34. Good outcome of total hip replacement in patients with cerebral palsy: a comparison of 389 patients and 425, 813 controls from the national joint registry for England and Wales / G. King, L. P. Hunt, J. M. Wilkinson, A. W. Blom // *Acta Orthop.* – 2016. – Vol. 87, no. 2. - P. 93-99.
35. Adams C. T. Clinical and functional outcomes of total hip arthroplasty in patients with cerebral palsy: A systematic review / C. T. Adams, A. Lakra // *J. Orthop.* – 2020. – Vol. 21. - P. 19-24.
36. Treatment of the painful chronically dislocated and subluxated hip in cerebral palsy with hip arthrodesis / P. M. Fucs, C. Svartman, R. M. Assumpção [et al.] // *J. Pediatr. Orthop.* – 2003. – Vol. 23, no. 4. - P. 529-534.
37. Knaus A. Proximal femoral resection arthroplasty for patients with cerebral palsy and dislocated hips: 20 patients followed for 1-6 years / A. Knaus, T. Terjesen // *Acta Orthop.* – 2009. – Vol. 80, no. 1. - P. 32-36.
38. Albiñana J. Painful spastic hip dislocation: proximal femoral resection / J. Albiñana, G. Gonzale-Moran // *Iowa Orthop. J.* – 2002. – Vol. 22. – P. 61-65.
39. Femoral head resection as a salvage procedure for the severely dysplastic hip in nonambulatory children with cerebral palsy / K. Muthusamy H. Y. Chu, R. M. Friesen [et al.] // *J. Pediatr. Orthop.* – 2008. – Vol. 28, no. 8. - P. 884-889.

40. Riet A. The McHale procedure in the treatment of the painful chronically dislocated hip in adolescents and adults with cerebral palsy / A. Riet, P. Moens // *Acta Orthop. Belg.* – 2009. – Vol. 75, no. 2. – P. 181-188.
41. McHale K. A. Treatment of the chronically dislocated hip in adolescents with cerebral palsy with femoral head resection and subtrochanteric valgus osteotomy / K.A. McHale, M. Bagg, S.S. Nason // *J. Pediatr. Orthop.* – 1990. – Vol. 10, no. 4. – P. 504-509.
42. Schejbalova A. Irreducible dislocation of the hip in cerebral palsy patients treated by Schanz proximal femoral valgus osteotomy / A. Schejbalova, V. Havlas, T. Trc // *Int. Orthop.* – 2009. – Vol. 33, no. 6. - P. 1713-1717.
43. Agashe M. Subtrochanteric valgus osteotomy with monolateral external fixator in hips for patients with severe cerebral palsy / M. Agashe, S. H. Song, X. B. Tong // *Orthopedics.* – 2013. – Vol. 36, no. 2. – P. 139-146.
44. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy / M. Novak, S. Hines, R. Goldsmith, I. Barclay // *Pediatrics.* – 2012. – Vol. 130, no. 5. – P. 1285-1312.
45. Evaluation of feeding disorders including gastro-esophageal reflux and oropharyngeal dysfunction in children with cerebral palsy / M. Asgarshirazi, M. Farokhzadeh-Soltani, Z. Keihanidost, M. Shariat // *J. Family Reprod. Health.* – 2017. – Vol. 11, no. 4. – P. 197-201.
46. Lower urinary tract symptoms and urodynamic findings in children and adults with cerebral palsy: A systematic review / B. Samijn, E. Laecke, C. Renson [et al.] // *Neurourol. Urodyn.* – 2017. – Vol. 36, no. 3. – P. 541-549.
47. Kułak P. Volumetric magnetic resonance imaging study of brain and cerebellum in children with cerebral palsy / P. Kułak, E. Maciorkowska, E. Gościk // *BioMed Res. Int.* – 2016. – Vol. 2016. – URL:<https://downloads.hindawi.com/journals/bmri/2016/5961928.pdf> (дата обращения: 10.12.2019).



48. Risk factors for dental caries among children with cerebral palsy in a low-resource setting / R. Akhter, N.M. Hassan, E. F. Martin [et al.] // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2017. – Vol. 59, no. 5. - P. 538-543.
49. Bone mineral density and nutritional status in children with quadriplegic cerebral palsy / A. C. Zaragoza, E. M. Vasquez Garibay, A. A. García Contreras [et al.] // *Arch. Osteoporos.* – 2018. – Vol. 13, no. 1. - P. 17.
50. Wang H. Y. Relationships between respiratory muscle strength and daily living function in children with cerebral palsy / H. Y. Wang, C. C. Chen, S. F. Hsiao // *Res. Dev. Disabil.* – 2012. – Vol. 33, no. 4. – P. 1176-1182.
51. Nutritional problems in children with neuromotor disabilities: an Italian case series / M. Sangermano, R. D’Aniello, G. Massa [et al.] // *Ital. J. Pediatr.* – 2014. – Vol. 40. – P. 61-65.
52. Insufficient energy and nutrient intake in children with motor disability / P. Kilpinen-Loisa, H. Pihko, U. Vesander [et al.] // *Acta Paediatr.* – 2009. – Vol. 98, no. 8. – P. 1329-1333.
53. Multiple nutritional deficiencies in cerebral palsy compounding physical and functional impairments / P. G. Hariprasad, K. E. Elizabeth, M. J. Valampampil [et al.] // *Indian J. Palliat. Care.* – 2017. – Vol. 23, no. 4. – P. 387-392.
54. Dietary intakes and nutritional issues in neurologically impaired children Francesca Penagini / C. Mameli, V. Fabiano, D. Brunetti [et al.] // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7, no. 11. – P. 9400–9415.
55. Assessment of nutritional status and frequency of complications associated to feeding in patients with spastic quadriplegic cerebral palsy / K. T. Sousa, G. B. Ferreira, A. T. Santos [et al.] // *Rev. Paul. Pediatr.* – 2020. – Vol. 38. - Article ID 2018410.
56. Gastrointestinal and nutritional problems in neurologically impaired children / P. Quitadamo, N. Thapar, A. Staiano, O. Borrelli // *Eur. J. Paediatr. Neurol.* – 2016. – Vol. 20, no. 6. – P. 810-815.

57. Quality of life of primary caregivers of children with cerebral palsy: a controlled study with Short Form-36 questionnaire / H. Tuna, H. Unalan, F. Tuna, S. Kokino // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2004. – Vol. 46, no. 9. – P. 647- 648.
58. Arvedson J. C. Feeding children with cerebral palsy and swallowing difficulties / J.C. Arvedson // *Eur. J. Clin. Nutr.* - 2013. – Vol. 67, Suppl. 2. – P. 9–12.
59. Dietary intakes and nutritional issues in neurologically impaired children / F. Penagini, C. Mameli, V. Fabiano [et al.] // *Nutrients.* – 2015. – Vol. 7. – P. 9400–9415.
60. Food pattern and nutritional status of children with cerebral palsy / P. A. Lopes, O. M. Amancio, R. F. Araújo [et al.] // *Rev. Paul. Pediatr.* – 2013. – Vol. 31. - P. 344- 349.
61. Perenc L. Cerebral palsy in children as a risk factor for malnutrition / L. Perenc, G. Przysada, J. Trzeciak // *Ann. Nutr. Metabol.* - 2015. – Vol. 66. – P. 224–232.
62. Campanozzi A. Impact of malnutrition on gastrointestinal disorders and gross motor abilities in children with cerebral palsy / A. Campanozzi, A. Staiano // *Brain Dev.* – 2010. – Vol. 32, no. 2. - P. 168.
63. Low weight, morbidity, and mortality in children with cerebral palsy: new clinical growth charts / J. Brooks, S. Day, R. Shavelle, D. Strauss // *Pediatrics.* – 2011. – Vol. 128, no. 2. - P. 299-307.
64. The prevalence of health disorders and symptoms in children and adolescents with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis. Cerebral palsy mental health group / J. Downs, A. M. Blackmore, A. Epstein [et al.] // *Devel. Med. Child Neurol.* – 2018. – Vol. 60, no. 1. - P. 30-38.
65. Anaesthesia and pain management in cerebral palsy / J. Nolan, G. A. Chalkiadis, J. Low [et al.] // *Anaesthesia.* – 2000. – Vol. 55, no. 1. – P. 32-41.
66. Диордиев А. В. Анестезия у больных с церебральным параличом / А. В. Диордиев, В. Л. Айзенберг, Е. С. Яковлева // *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* - 2015. – Т. 9, № 3. - P. 29 - 36.

67. Shaikh S. I. Role of anesthesiologist in the management of a child with cerebral palsy / S. I. Shaikh, G. Hegade // *Anesth. Essays Res.* – 2017. – Vol. 11, no. 3. - P. 544-549.
68. Early, accurate diagnosis and early intervention in cerebral palsy: advances in diagnosis and treatment / I. Novak, C. Morgan, L. Adde [et al.] // *JAMA Pediatrics.* - 2017. – Vol. 171, no. 9. – P. 897-907.
69. Whitney D.G. Mental health disorders and physical risk factors in children with cerebral palsy: a cross-sectional study / D. G. Whitney, S. A. Warschausky, M. D. Peterson // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2019. – Vol. 61, no. 5. - P. 579-585.
70. Therapy access among children with autism spectrum disorder, cerebral palsy, and attention-deficit-hyperactivity disorder: a population-based study / T. W. Benevides, H. J. Carretta, C. K. Ivey, S. J. Lane // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2017. – Vol. 59, no. 12. - P. 1291-1298.
71. Prevalence of cerebral palsy and intellectual disability among children identified in two U.S. National Surveys, 2011–2013 / S. J. Blumberg, M. D. Kogan, D. Christensen [et al.] // *Ann. Epidemiol.* – 2016. – Vol. 26, no. 3. – P. 222–226.
72. Theroux M. C. Surgery and anesthesia for children who have cerebral palsy / M. C. Theroux, R. E. Akins // *Anesthesiol. Clin. North Am.* – 2005. – Vol. 23, no. 4. – P. 733-743.
73. General anesthesia in the pediatric population / K. M. Cavuoto, L. I. Rodriguez, J. Tutiven, T. C. Chang // *Curr. Opin. Ophthalmol.* – 2014. – Vol. 25, no. 5. - P. 411-416.
74. Effect of general anesthesia in patients with cerebral palsy at the turn of the new millennium: a population-based study evaluating perioperative outcome and brief overview of anesthetic implications of this coexisting disease / C. T. Wass, M. E. Warner, G. A. Worrell [et al.] // *J. Child Neurol.* – 2012. – Vol. 27, no. 7. - P. 859-866.
75. Bloor M. Antiepileptic drugs and anesthesia / M. Bloor, R. Nandi, M. Thomas // *Pediatr. Anesthes.* – 2017. – Vol. 27, no. 3. - P. 248-250.

76. Chaudhary K. Anesthesia for intellectually disabled / K. Chaudhary, P. Bagharwal, S. Wadhawan // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* - 2017. – Vol. 33, no. 4. - P. 432-440.
77. Popliteal block for lower limb surgery in children with cerebral palsy: effect on sevoflurane consumption and postoperative pain (a randomized, double-blinded, controlled trial) / D. Ozkan, E. Gonen, T. Akkaya, M. Bakir // *J. Anesth.* – 2017. – Vol. 31, no. 3. – P. 358-364.
78. Epidural analgesia is superior to local infiltration analgesia in children with cerebral palsy undergoing unilateral hip reconstruction / L. K. Pedersen, L. Nikolajsen, O. Rahbek [et al.] // *Acta Orthop.* – 2016. – Vol. 87, no. 2. – P. 176–182.
79. Ilfeld B. M. Continuous peripheral nerve blocks: an update of the published evidence and comparison with novel, alternative analgesic modalities / B. M. Ilfeld // *Anesth. Analg.* – 2017. – Vol. 124, no. 1. – P. 308-335.
80. Peripheral nerve blocks in the management of postoperative pain: challenges and opportunities / G. Joshi, K. Gandhi, N. Shah [et al.] // *J. Clin. Anesth.* – 2016. – Vol. 35. – P. 524–529.
81. Jöhr M. Regional anaesthesia in neonates, infants and children: an educational review / M. Jöhr // *Eur. J. Anaesthesiol.* – 2015. – Vol. 32, no. 5. – P. 289–297.
82. Visoiu M. Paediatric regional anaesthesia: a current perspective / M. Visoiu // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* - 2015. – Vol. 28, no. 5. - P. 577-582.
83. Regional anesthesia to ameliorate postoperative analgesia outcomes in pediatric surgical patients: an updated systematic review of randomized controlled trials / M. C. Kendall, L. J. Castro Alves, E. I. Suh [et al.] // *Local Reg. Anesth.* – 2018. – Vol. 11. – P. 91–109.
84. Updates in pediatric regional anesthesia and its role in the treatment of acute pain in the ambulatory setting / A. L. Stein, D. Baumgard, I. Rio, J. L. Tutiven // *Curr. Pain Headache Rep.* – 2017. – Vol. 21, no. 2. – P. 11.
85. Polaner D. M. Pediatric Regional Anesthesia Network (PRAN): a multi-institutional study of the use and incidence of complications of pediatric regional

- anesthesia / D. M. Polaner, A. H. Taenzer, B. J. Walker // *Anesth. Analg.* – 2012. – Vol. 115, no. 6. – P. 1353–1364.
86. Association des Anesthésistes Réanimateurs Pédiatriques d'Expression Française (ADARPEF) Epidemiology and morbidity of regional anesthesia in children: a follow-up one-year prospective survey of the French-Language Society of Paediatric Anaesthesiologists (ADARPEF) / C. Ecoffey, F. Lacroix, E. Giauffré [et al.] // *Pediatr. Anesth.* – 2010. – Vol. 20, no. 12. – P. 1061–1069.
87. Ecoffey C. Lumbar and thoracic epidural anesthesia for urologic and upper abdominal surgery in infants and children / C. Ecoffey, A. M. Dubousset, K. Samii // *Anesthesiology.* – 1986. – Vol. 65. – P. 87–90.
88. Continuous extradural anaesthesia in children. Clinical and haemodynamic implications / I. Murat, M. M. Delleur, C. Esteve [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 1987. – Vol. 59. – P. 1441–1450.
89. Bromage P.R. Paraplegia following intracord injection during attempted epidural anesthesia under general anesthesia / P. R. Bromage, J. L. Benumof // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 1998. – Vol. 23. – P. 104–107.
90. Flandin-Bléty C. Accidents following extradural analgesia in children. The results of a retrospective study / C. Flandin-Bléty, G. Barrier // *Pediatr. Anesth.* – 1995. – Vol. 5. - P. 41–46.
91. Regional anesthesia in anesthetized or heavily sedated patients / C. M. Bernards, A. Hadzic, S. Suresh, J. M. Neal // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2008. – Vol. 5. – P. 449–460.
92. Wiegele M. Caudal epidural blocks in paediatric patients: a review and practical considerations / M. Wiegele, P. Marhofer, P. A. Lönnqvist // *Br. J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 122, no. 4. - P. 509-517.
93. The European Society of Regional Anaesthesia and Pain Therapy/American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine recommendations on local anesthetics and adjuvants dosage in pediatric regional anesthesia / S. Suresh, C. Ecoffey, A. Bosenberg [et al.] // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2018. – Vol. 43, no. 2. - P. 216-216.

94. Taenzer A.H. Asleep versus awake: does it matter? Pediatric regional block complications by patient state: a report from the Pediatric Regional Anesthesia Network / A. H. Taenzer, B. J. Walker, A. T. Bosenberg // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2014. – Vol. 39. – P. 279–283.
95. Peripheral nerve catheters in children: an analysis of safety and practice patterns from the pediatric regional anesthesia network (PRAN) / B. J. Walker, J. B. Long, G. S. De Oliveira [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2015. – Vol. 115, no. 3. - P. 457-462.
96. Accuracy of the epidural catheter position during the lumbar approach in infants and children: a comparison among L2-3, L3-4, and L4-5 approaches / Y. A. Kim, J. Y. Kim, H. K. Kil [et al.] // *Korean J. Anesthesiol.* – 2010. – Vol. 58, no. 5. – P. 458–463.
97. Thoracic epidural anesthesia via the lumbar approach in infants and children / D. Blanco, J. Llamazares, R. Rincón [et al.] // *Anesthesiology.* – 1996. – Vol. 84, no. 6. – P. 1312-1316.
98. Shenouda P. E. Assessing the superiority of saline versus air for use in the epidural loss of resistance technique: a literature review / P. E. Shenouda, B. J. Cunningham // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2003. – Vol. 28. – P. 48–53.
99. Willschke H. Epidural catheter placement in children: comparing a novel approach using ultrasound guidance and a standard loss-of-resistance technique / H. Willschke, P. Marhofer, A. Bosenberg // *Br. J. Anaesth.* – 2006. – Vol. 97. – P. 200–207.
100. Roelants F. Loss of resistance to saline with a bubble of air to identify the epidural space in infants and children: a prospective study / F. Roelants, F. Veyckemans, L. Obbergh // *Anesth. Analg.* – 2000. – Vol. 90. – P. 59–61.
101. Kil H. K. Caudal and epidural blocks in infants and small children: historical perspective and ultrasound-guided approaches / H. K. Kil // *Korean J. Anesthesiol.* – 2018. – Vol. 71, no. 6. - P. 430-439.
102. González R. Neurologic complications of central neuraxial blocks / R. González, A. Martínez Navas, M. Echevarría Moreno // *Rev. Esp. Anesthesiol. Reanim.* – 2011. – Vol. 58, no. 7. – P. 434-443.

103. Haematoma and abscess after neuraxial anaesthesia: a review of 647 cases / E. M. E. Bos, J. Haumann, M. Quelerij [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2018. – Vol. 120, no. 4. - P. 693-704.
104. Lagerkranser M. Neuraxial blocks and spinal haematoma: Review of 166 cases published 1994 - 2015 / M. Lagerkranser, C. Lindquist // *Scand. J. Pain.* – 2017. – Vol. 15. - P. 130-156.
105. Serious complications associated with spinal and epidural anaesthesia in Finland from 2000 to 2009 / M. T. Pitkänen, U. Aromaa, D. A. Cozanitis, J. G. Förster // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 2013. – Vol. 57, no. 5. - P. 553-564.
106. Breivik H. Reducing risk of spinal haematoma from spinal and epidural pain procedures / H. Breivik, H. Norum, C. Fenger-Eriksen // *Scand. J. Pain.* – 2018. – Vol. 18, no. 2. - P. 129-150.
107. Major complications related to epidural analgesia in children: a 15-year audit of 3,152 epidurals / G. K. Wong, A. A. Arab, S. C. Chew [et al.] // *Can. J. Anesth.* – 2013. – Vol. 60, no. 4. - P. 355-363.
108. Разрывы катетера при эпидуральной анестезии / В. А. Корячкин, М. П. Мальцев, М. А. Лиськов, М. Моханна, Е. В. Гераськов // *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 50-52.
109. Sethna N. F. Incidence of epidural catheter-associated infections after continuous epidural analgesia in children / N. F. Sethna, D. Clendenin, U. Athiraman // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 113, no. 1. - P. 224-232.
110. Yuan H. B. Bacterial colonization of epidural catheters used for short-term postoperative analgesia: microbiological examination and risk factor analysis / H. B. Yuan, Z. Zuo, K. W. Yu // *Anesthesiology.* - 2008. – Vol.108, no. 1. – P. 130-137.
111. Veyckemans F. Lessons from 1,100 caudal blocks in a teaching hospital / F. Veyckemans, L. J. Obbergh, J. M. Gouverneur // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 1992. – Vol. 17. – P. 119–125.

112. Fisher Q. A. Detection of intravascular injection of regional anaesthetics in children / Q. A. Fisher, D. H. Shaffner, M. Yaster // *Can. J. Anesth.* – 1997. – Vol. 44. – P. 592–598.
113. Peri-operative pain management in children with cerebral palsy: comparative efficacy of epidural vs systemic analgesia protocols / R. P. Moore, T. Wester, R. Sunder, C. Schrock // *Paediatr. Anaesth.* – 2013. – Vol. 23, no. 8. - P. 720-725.
114. Clinical presentation of local anesthetic systemic toxicity: a review of published cases, 1979 to 2009 / G. Di Gregorio, J. M. Neal, R. W. Rosenquist, G. L. Weinberg // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2010. – Vol. 35, no. 2. – P. 181-187.
115. Геодакян О. С. Системная токсичность местных анестетиков у детей // *Анестезиология и реаниматология.* - 2014. - Т. 59, № 5. - С. 53-56.
116. Oda Y. Pharmacokinetics and systemic toxicity of local anesthetics in children / Y. Oda // *J. Anesth.* – 2016. – Vol. 30, no. 4. - P. 547-550.
117. Dunwoody J. Compartment syndrome associated with bupivacaine and fentanyl epidural analgesia in pediatric orthopaedics / J. Dunwoody, C. C. Reichert, K. L. Brown // *J. Pediatr. Orthop.* – 1997. – Vol. 17. – P. 285–288.
118. Mar G. J. Acute compartment syndrome of the lower limb and the effect of postoperative analgesia on diagnosis / G. J. Mar, M. J. Barrington, B. R. McGuirk // *Br. J. Anaesth.* – 2009. – Vol. 102. – P. 3–11.
119. Wong C. Spinal, epidural, and caudal anesthesia: anatomy, physiology, and technique / C. Wong, N. Nathan, D. L. Brown // *Miller's anesthesia. 6th edition / ed. by R.D. Miller.* - Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone, 2009. - P. 1289–1315.
120. How to use... lumbar puncture in children / P. Schulga, R. Grattan, C. Napier, M. O. Babiker // *Arch. Dis. Child. Educ. Pract. Ed.* – 2015. – Vol. 100, no. 5. - P. 264-271.
121. Grocott H. P. Epidural anesthesia and acutely increased intracranial pressure. Lumbar epidural space hydrodynamics in a porcine model / H. P. Grocott, W. A. Mutch // *Anesthesiology.* – 1996. – Vol. 85, no. 5. – P. 1086-1091.



122. Hilt H. Changes in intracranial pressure associated with extradural anesthesia / H. Hilt, H. J. Gramm, J. Link // *Br. J. Anaesth.* – 1986. – Vol. 58. – P. 676-680.
123. Effect of extradural compliance and resistance on spread of extradural analgesia / Y. Hirabayashi, R. Shimzu, I. Matsuda, S. Inoue // *Br. J. Anaesth.* – 1990. – Vol. 65. – P. 508-513.
124. Higuchi H. Effects of epidural saline injection on cerebrospinal fluid volume and velocity waveform: a magnetic resonance imaging study / H. Higuchi, Y. Adachi, T. Kazama // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 102. – P. 285-292.
125. Zabolotskikh I. Safety and efficacy of combined epidural/general anesthesia during major abdominal surgery in patients with increased intracranial pressure: a cohort study / I. Zabolotskikh, N. Trembach // *BMC Anesthesiol.* – 2015. – Vol. 15. - P. 76.
126. Neuraxial anesthesia in patients with intracranial hypertension or cerebrospinal fluid shunting systems: what should the anesthetist know? / P. Guerci, F. Vial, U. Mcnelis [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2014. – Vol. 80, no. 9. – P. 1030-1045.
127. Kim K. Epidural anesthesia for cesarean section in a parturient with pseudotumor cerebri and lumboperitoneal shunt / K. Kim, M. Orbegozo // *J. Clin. Anesth.* – 2000. – Vol. 12, no. 3. – P. 213-215.
128. Karmaniolou I. Management of idiopathic intracranial hypertension in parturients: anesthetic considerations / I. Karmaniolou, G. Petropoulos, K. Theodoraki // *Can. J. Anesth.* – 2011. – Vol. 58, no. 7. – P. 650-657.
129. Ansbro F. P. A method of continuous brachial plexus block / Ansbro F. P. // *Am. J. Surg.* – 1946. – Vol. 71. – P. 716-722.
130. Ponde V. Recent trends in paediatric regional anaesthesia / V. Ponde // *Indian J. Anaesth.* – 2019. – Vol. 63, no. 9. - P. 746-753.
131. Gandhi K. The effect of stimulating versus conventional perineural catheters on postoperative analgesia following ultrasound-guided femoral nerve localization / K. Gandhi, D. M. Lindenmuth, A. Hadzic // *J. Clin. Anesth.* – 2011. – Vol. 23. – P. 626-631.

132. Neal J. M. The second american society of regional anesthesia and pain medicine evidence-based medicine assessment of ultrasound-guided regional anesthesia: executive summary / J. M. Neal, R. Brull, J. L. Horn // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2016. – Vol. 41. – P. 181-194.
133. Guay J. The use of ultrasound guidance for perioperative neuraxial and peripheral nerve blocks in children / J. Guay, S. Suresh, S. Kopp // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2016. - Vol. 2, no. 2. - CD011436.
134. Antonakakis J. G. Ultrasound-guided posterior approach for the placement of a continuous interscalene catheter / J. G. Antonakakis, B. D. Sites, J. Shiffrin // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2009. – Vol. 34. – P. 64–68.
135. Kan J. M. An in vitro study to evaluate the utility of the “air test” to infer perineural catheter tip location / J. M. Kan, T. K. Harrison, T. E. Kim // *J. Ultrasound Med.* - 2013. – Vol. 32, no 3. - P. 529-533.
136. Continuous femoral nerve blocks: decreasing local anesthetic concentration to minimize quadriceps femoris weakness / M. Bauer, L. Wang, O. K. Onibonoje [et al.] // *Anesthesiology.* – 2012. – Vol. 116, no. 3. - P. 665-672.
137. Coté C. J. Coté and Lerman's a practice of anesthesia for infants and children / C. J. Coté, J. Lerman, B. J. Anderson. -- Philadelphia: Elsevier Saunders, 2013. – P. 1142.
138. Safety and efficacy of continuous femoral nerve catheter with single shot sciatic nerve block vs epidural catheter anesthesia for same-day bilateral total knee arthroplasty / N. Patel, O. Solovyova, G. Matthews [et al.] // *J. Arthroplast.* – 2015. – Vol. 30, no. 2. – P. 330-334.
139. Intermittent bolus versus continuous infusion techniques for local anesthetic delivery in peripheral and truncal nerve analgesia: the current state of evidence / R. Jagannathan, A. D. Niesen, R. S. D'Souza, R. L. Johnson // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2019. – Vol. 44, no. 4. - P. 447-451.
140. Programmed intermittent peripheral nerve local anesthetic bolus compared with continuous infusions for postoperative analgesia: A systematic review and meta-

- analysis / M. A. Chong, Y. Wang, S. Dhir, C. Lin // *J. Clin. Anesth.* - 2017. – Vol. 42. - P. 69-76.
141. Dislocation rates of perineural catheters: a volunteer study / D. Marhofer, P. Marhofer, L. Triffterer, M. Leonhardt [et al.] // *Br. J. Anaesth.* – 2013. – Vol. 111. – P. 800-806.
142. Gurnaney H. Dermabond decreases pericatheter local anesthetic leakage after continuous perineural infusions / H. Gurnaney, F. W. Kraemer, A. Ganesh // *Anesth. Analg.* - 2011. – Vol. 113, no. 6. – P. 1523-1524.
143. Dadure C. Continuous peripheral nerve blocks for postoperative analgesia in children: feasibility and side effects in a cohort study of 339 catheters / C. Dadure, S. Bringuier, O. Raux [et al.] // *Can. J. Anesth.* – 2009. – Vol. 56, no. 11. - P. 843-850.
144. The safety and efficacy of the continuous peripheral nerve block in postoperative analgesia of pediatric patients / D. Simić, M. Stević, Z. Stanković [et al.] // *Front. Med. (Lausanne)*. – 2018. – Vol. 5. - P. 57.
145. Home peripheral nerve catheters: the first 24 months of experience at a children's hospital / A. Gable, C. Burrier, J. Stevens [et al.] // *J. Pain Res.* – 2016. – Vol. 18, no. 9. – P. 1067-1072.
146. Muhly W. T. Regional anesthesia for pediatric knee surgery: a review of the indications, procedures, outcomes, safety, and challenges / W. T. Muhly, H. G. Gurnaney, A. Ganesh // *Local Reg. Anesth.* – 2015. – Vol. 8. - P. 85-91.
147. Serum free ropivacaine concentrations among patients receiving continuous peripheral nerve block catheters: is it safe for long-term infusions? / L. Bleckner, C. Solla, B. B. Fileta [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2014. – Vol. 118. – P. 225- 229.
148. Dadure C. Peripheral catheter techniques / C. Dadure, X. Capdevila // *Pediatr. Anesth.* – 2012. – Vol. 22, no. 1. - P. 93-101.
149. Warner N. S. Acute retroperitoneal hematoma after psoas catheter placement in a patient with myeloproliferative thrombocytosis and aspirin therapy / N. S. Warner, C. M. Duncan, S. L. Kopp // *A. A. Case Rep.* – 2016. – Vol. 6, no. 2. – P. 28-30.

150. Regional anesthesia or patient-controlled analgesia and compartment syndrome in orthopedic surgical procedures: a systematic review / E. Driscoll, A. Maleki, L. Jahromi [et al.] // *Local Reg. Anesth.* – 2016. – Vol. 9. - P. 65-81.
151. Pharmacological strategies for decreasing opioid therapy and management of side effects from chronic use / G. D'Souza, A. A. Wren, C. Almgren [et al.] // *Children (Basel)*. – 2018. – Vol. 5, no. 12. – P. 163.
152. Berde C. Opioid side effects—mechanism-based therapy / C. Berde, S. Nurko // *N. Engl. J. Med.* – 2008. – Vol. 358, no 22. - P. 2400-2402.
153. The narcotic bowel syndrome: clinical features, pathophysiology, and management / D. M. Grunkemeier, J. E. Cassara, C. B. Dalton, D. A. Drossman // *Clin. Gastroenterol. Hepatol.* – 2007. – Vol. 5, no 10. - P. 1126-1139.
154. Fudin J. Opioid dosing policy: pharmacological considerations regarding equianalgesic dosing / J. Fudin, M. Raouf, E. L. Wegrzyn. - Lenexa, KS, USA: American Academy of Integrative Pain Management, 2017. – 12 p.
155. A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia / M. Lee, S. M. Silverman, H. Hansen [et al.] // *Pain Phys. J.* – 2011. – Vol. 14. – P. 145–161.
156. Critical incidents related to opioid infusions in children: a five-year review and analysis / N. West, V. Nilforushan, J. Stinson [et al.] // *Can. J. Anesth.* – 2014. – Vol. 61, no. 4. – P. 312-321.
157. Verghese S. T. Acute pain management in children / S. T. Verghese, R. S. Hannallah // *J. Pain Res.* – 2010. – Vol. 3. – P. 105–123.
158. Cai Y. Factors influencing postoperative pain following discharge in pediatric ambulatory surgery patients / Y. Cai, L. Lopata, A. Roh // *J. Clin. Anesth.* – 2017. – Vol. 39. – P. 100–104.
159. The revised FLACC observational pain tool: improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment / S. Malviya, T. Voepel-Lewis, C. Burke [et al.] // *Pediatr. Anesth.* – 2006. – Vol. 16, no. 3. – P. 258-265.
160. A comparison of the clinical utility of pain assessment tools for children with cognitive impairment / T. Voepel-Lewis, S. Malviya, A. R. Tait, [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2008. – Vol. 106, no. 1. – P. 72-78.

161. Comparison of dexmedetomidine and fentanyl as an adjuvant to ropivacaine for postoperative epidural analgesia in pediatric orthopedic surgery / S. J. Park, S. Shin, S. H. Kim [et al.] // *Yonsei Med. J.* – 2017. – Vol. 58, no. 3. – P. 650–657.
162. Magnesium as an adjuvant for caudal analgesia in children / E. M. Kim, M. S. Kim, S. J. Han [et al.] // *Pediatr. Anesth.* – 2014. – Vol. 24, no. 12. – P. 1231–1238.
163. Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies / S. Dahmani, D. Michelet, P. S. Abback [et al.] // *Pediatr. Anesth.* – 2011. – Vol. 21, no. 6. – P. 636-652.
164. Comparison of ketamine, fentanyl and clonidine as an adjuvant during bupivacaine caudal anaesthesia in paediatric patients / J. Singh, R. S. Shah, N. Vaidya [et al.] // *Kathmandu Univ. Med. J.* – 2012. – Vol. 10, no. 39. – P. 25-29.
165. Comparison of lumbar epidural bupivacaine with fentanyl or clonidine for postoperative analgesia in children with cerebral palsy after single-event multilevel surgery / G. A. Chalkiadis, D. Sommerfield, J. Low [et al.] // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2016. – Vol. 58, no. 4. – P. 402-408.
166. A retrospective comparison of intrathecal morphine and epidural hydromorphone for analgesia following posterior spinal fusion in adolescents with idiopathic scoliosis / R. A. Hong, K. M. Gibbons, G. Y. Li [et al.] // *Pediatr. Anesth.* – 2017. – Vol. 27, no. 1. – P. 91-97.
167. A comparison of ropivacaine, ropivacaine with tramadol and ropivacaine with midazolam for post-operative caudal epidural analgesia / A. Krishnadas, K. Suvarna, V. R. Nema [et al.] // *Indian J. Anaesth.* – 2016. – Vol. 60, no. 11. – P. 827-832.
168. Фармакология и фармакокинетика современных местных анестетиков и адьювантов при регионарном обезболивании у детей / В. Л. Айзенберг, Г. Э. Ульрих, Л. Е. Цыпин, Д. В. Заболотский // *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* – 2015. – Т. 9, № 3. – С. 37-44.

169. Outcomes of intrathecal baclofen therapy in patients with cerebral palsy and acquired brain injury / Y. K. Yoon, K. C. Lee, H. E. Cho [et al.] // *Medicine (Baltimore)*. – 2017. – Vol. 96, no. 34. – P. 74-72.
170. Epidural baclofen for the management of postoperative pain in children with cerebral palsy / B. A. Nemeth, R. J. Montero, M. A. Halanski, K. J. Noonan // *J. Pediatr. Orthop.* – 2015. – Vol. 35, no. 6. – P. 571-575.
171. Epidural analgesia in a patient with an intrathecal catheter and subcutaneous pump to deliver baclofen / N. A. Piper, S. H. Flack, J. D. Loeser, A. M. Lynn // *Pediatr. Anesth.* – 2006. – Vol. 16, no. 9. – P. 989-992.
172. Epidural analgesia in labor for a woman with an intrathecal baclofen pump / W. Ali Sakr Esa, I. Toma, J. E. Tetzlaff, S. Barsoum // *Int. J. Obstet. Anesth.* – 2009. – Vol. 18, no. 1. - P. 64-66.
173. Lubicky J. P. Complications related to postoperative casting after surgical treatment of subluxed/dislocated hips in patients with cerebral palsy / J. P. Lubicky // *Orthopedics*. – 2003. – Vol. 26, no. 4. – P. 407–411.
174. Emergency department use of a continuous femoral nerve block for pain relief for fractured femur in children / B. Stewart, C. Tudur Smith, L. Teebay [et al.] // *J. Emerg. Med.* – 2007. – Vol. 24. – P. 113-114.
175. A retrospective review of femoral nerve block for postoperative analgesia after knee surgery in the pediatric population / B. Schloss, T. Bhalla, K. Klingele [et al.] // *J. Pediatr. Orthop.* – 2014. – Vol. 34, no. 4. - P. 459-461.
176. Charous M. T. Continuous femoral nerve blocks: varying local anesthetic delivery method (bolus versus basal) to minimize quadriceps motor block while maintaining sensory block / M. T. Charous, S. J. Madison, P. J. Suresh [et al.] // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 115, no. 4. - P. 774-781.
177. Kosel J. Buprenorphine—the unique opioid adjuvant in regional anesthesia / J. Kosel, P. Bobik, M. Tomczyk // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2016. – Vol. 9. - P. 375-383.

178. Clonidine as an adjuvant to local anesthetics for peripheral nerve and plexus blocks: a meta-analysis of randomized trials / D. M. Pöpping, N. Elia, E. Marret [et al.] // *Anesthesiology*. – 2009. – Vol. 111. – P. 406-415.
179. Abdallah F. W. IV and perineural dexmedetomidine similarly prolong the duration of analgesia after interscalene brachial plexus block: a randomized, three-arm, triple-masked, placebo-controlled trial / F. W. Abdallah, T. Dwyer, V. W. Chan // *Anesthesiology*. – 2016. – Vol. 124. – P. 683-695.
180. Albrecht E. A systematic review and meta-analysis of perineural dexamethasone for peripheral nerve blocks / E. Albrecht, C. Kern, K. R. Kirkham // *Anaesthesia*. – 2015. – Vol. 70. – P. 71-83.
181. Local anesthetic peripheral nerve block adjuvants for prolongation of analgesia: a systematic qualitative review / M. A. Kirksey, S. C. Haskins, J. Cheng, S. S. Liu // *PLoS*. – 2015. – Vol. 10, no. 9 - 0137312.
182. Gitman M. Local anesthetic systemic toxicity: a review of recent case reports and registries / M. Gitman, M. J. Barrington // *Reg. Anesth. Pain Med.* – 2018. – Vol. 43, no. 2. - P. 124-130.
183. Local anesthetic systemic toxicity: a narrative literature review and clinical update on prevention, diagnosis, and management / M. Gitman, M. R. Fettiplace, G. L. Weinberg [et al.] // *Plast. Reconst. Surg.* – 2019. – Vol. 144, no. 3. - P. 783-795.
184. Neurotoxicity of common peripheral nerve block adjuvants / J. B. Knight, N. J. Schott, M. L. Kentor, B. A. Williams // *Curr. Opin. Anaesthesiol.* – 2015. – Vol. 28, no. 5. - P. 598-604.
185. Dancel R. Acute pain management in hospitalized children / R. Dancel, E. A. Liles, D. Fiore // *Rev. Recent Clin. Trials*. – 2017. – Vol. 12, no. 4. - P. 277-283.
186. Reducing opioid usage: a pilot study comparing postoperative selective dorsal rhizotomy protocols / L. P. Pao, L. Zhu, S. Tariq [et al.] // *J. Neurosurg. Pediatr.* – 2019. – Vol. 22. - P. 1-6.
187. Ubaldo C. C. Postmarketing review of intravenous acetaminophen dosing based on food and drug administration prescribing guidelines / C. C. Ubaldo, N. S. Hall, B. Le // *Pharmacotherapy*. – 2014. – Vol. 34, Suppl. 1. - P. 34S-39S.

188. Veyckemans F. Intravenous paracetamol in the neonate and infant less than 10kg / F. Veyckemans // *Ann. Fr. Anesth. Réanim.* – 2014. – Vol. 33, no. 3. - P. 147-148.
189. Yung A. Acetaminophen for analgesia following pyloromyotomy: does the route of administration make a difference? / A. Yung, A. Thung, J.D. Tobias // *J. Pain Res.* – 2016. – Vol. 8, no. 9. – P. 123-127.
190. Analgesic efficacy of an acetaminophen/ibuprofen fixed-dose combination in moderate to severe postoperative dental pain: a randomized, double-blind, parallel-group, placebo-controlled trial / S. E. Daniels, H. C. Atkinson, I. Stanescu, C. Frampton // *Clin. Ther.* – 2018. – Vol. 40, no. 10. - P. 1765-1776.
191. Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) for chronic non-cancer pain in children and adolescents / C. Eccleston, T. E. Cooper, E. Fisher [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2017. – Vol. 2, no. 8. - CD012537.
192. McNicol E. D. Ketorolac for postoperative pain in children / E. D. McNicol, E. Rowe, T. E. Cooper // *Cochrane Database Syst. Rev.* - 2018. – Vol. 7, no. 7. - CD012294.
193. Malmberg A. B. Hyperalgesia mediated by spinal glutamate or substance P receptor blocked by spinal cyclooxygenase inhibition / A. B. Malmberg, T. L. Yaksh // *Science.* – 1992. – Vol. 28. – P. 1276-1279.
194. A meta-analysis of the use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for pediatric postoperative pain / D. Michelet, J. Andreu-Gallien, T. Bensalah [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2012. – Vol. 114, no. 2. - P. 393-406.
195. Овсянникова Е. М. О современных жаропонижающих средствах в педиатрии: эффективность и безопасность / Е. М. Овсянникова, Н. А. Коровина / *Медицинский совет.* – 2012. – № 12. – С. 118–127.
196. Hielkema T. Motor and cognitive outcome after specific early lesions of the brain - a systematic review / T. Hielkema, M. Hadders-Algra // *Dev. Med. Child Neurol.* – 2016. – Vol. 58, Suppl. 4. - P. 46-52.



197. Multidisciplinary rehabilitation for patients with cerebral palsy: improving long-term care / A. Trabacca, T. Vespino, A. Di Liddo, L. Russo // *J. Multidisc. Healthc.* - 2016. – Vol. 22, no. 9. – P. 455-462.
198. A review of pain measures for hospitalized children with cognitive impairment / Q. R. Crosta., T. M. Ward., A. J. Walker [et al.] // *J. Spec. Pediatr. Nurs.* – 2014. – Vol. 19, no. 2. – P. 109–118.
199. Marfurt-Russenberger K. Pain and pain measurement in children and adolescents with a developmental disability. When children cannot talk about their pain / K. Marfurt-Russenberger // *Pflege Z.* – 2013. – Vol. 66, no. 9. – P. 524-527.
200. Brief report: behaviors identified by caregivers to detect pain in noncommunicating children / P. Stallard, L. Williams, R. Velleman [et al.] // *J. Pediatr. Psychol.* – 2002. – Vol. 27, no. 2. – P. 209-214.
201. Sedation and analgesia in children with cerebral palsy: a narrative review / I. Rabach, F. Peri, M. Minute [et al.] // *World J. Pediatr.* – 2019. – Vol. 15, no. 5. - P. 432-440.
202. Newacheck P. W. Health services use and health care expenditures for children with disabilities / P. W. Newacheck, M. Inkelas, S. E. Kim // *Pediatrics.* - 2004. – Vol. 114, no. 1. – P. 79-85.
203. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals / J. Harris, A. S. Ramelet, M. Dijk [et al.] // *Intensive Care Medicine.* – 2016. – Vol. 42, no. 6. – P. 972-986.
204. Optimizing the assessment of pain in children who are cognitively impaired through the quality improvement process / M. L. Chen-Lim, C. Zarnowsky, R. Green [et al.] // *J. Pediatr. Nurs.* – 2012. – Vol. 27, no. 6. – P. 750-759.
205. Clinical validation of the multidimensional assessment of pain scale / A. S. Ramelet, N. W. Rees, S. McDonald [et al.] // *Pediatric Anesthesia.* – 2007. – Vol. 17, no. 12. – P. 1156-1165.

206. The Royal College of Emergency Medicine composite pain scale for children: level of inter-rater agreement / F. James, R. Edwards, N. James [et al.] // *J. Emerg. Med.* – 2017. – Vol. 34, no. 6. – P. 360-363.
207. Козлов И. А. Современные подходы к седации в отделениях реанимации и интенсивной терапии // *Медицинский алфавит.* – 2013. – Т. 1, № 8. – С. 22–31.
208. Riker R. R. Adverse events associated with sedatives, analgesics, and other drugs that provide patient comfort in the intensive care unit / R. R. Riker, G. L. Fraser // *Pharmacotherapy.* – 2005. – Vol. 25, no. 5. – P. 8–18.
209. Riker R. R. SEDCOM (Safety and Efficacy of Dexmedetomidine Compared with Midazolam) Study Group: Dexmedetomidine vs midazolam for sedation of critically ill patients: A randomized trial / R. R. Riker, Y. Shehabi, P. M. Bokesch // *JAMA.* – 2009. – Vol. 301. – P. 489–449.
210. Sedation, analgesia, and neuromuscular blockade in the pediatric intensive care unit: survey of fellowship training programs / M. D. Twite, A. Rashid, J. Zuk, R. H. Friesen // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2004. – Vol. 5, no. 6. – P. 521-532.
211. Optimal sedation in pediatric intensive care patients: a systematic review / N. J. Vet, E. Ista, S. N. Wildt [et al.] // *Intensive Care Medicine.* – 2013. – Vol. 39, no. 9. – P. 1524-1534.
212. Dexmedetomidine use in critically ill children with acute respiratory failure / M. J. Grant, J. B. Schneider, L. A. Asaro [et al.] // *Pediatr. Crit. Care Med.* – 2016. – Vol. 17, no. 12. – P. 1131-1141.
213. Keating G. M. Dexmedetomidine: a review of its use for sedation in the intensive care setting / G. M. Keating // *Adis Drug Evaluation.* – 2015. – Vol. 75, no. 10. - P. 1119-1130.
214. Sperotto F. Prolonged sedation in critically ill children: is dexmedetomidine a safe option for younger age? An off-label experience / F. Sperotto, M. C. Mondardini, F. Vitale // *Minerva Anestesiologica.* – 2019. – Vol. 85, no. 2. - P. 164-172.
215. A placebo- and midazolam-controlled phase I single ascending-dose study evaluating the safety, pharmacokinetics, and pharmacodynamics of

- remimazolam: Part I. Safety, efficacy, and basic pharmacokinetics / L. J. Antonik, D. R. Goldwater, G. J. Kilpatrick [et al.] // *Anesth. Analg.* – 2012. – Vol. 115, no. 2. - P. 274-283.
216. Analgosedation in paediatric severe traumatic brain injury: practice, pitfalls and possibilities / T. Ketharanathan, Y. Yamamoto, U. Rohlwick [et al.] // *Child's Nervous System.* – 2017. – Vol. 33, no. 10. - P. 1703-1710.
217. Characterization of tolerance in children during fentanyl continuous infusions / B. W. Ibach, J. L. Miller, S. Woo [et al.] // *J. Pediatr. Intensive Care.* – 2017. – Vol.6, no. 2. - P. 83-90.
218. Low-dose ketamine in chronic critical illness / V. K. Moitra, M. K. Patel, D. Darrah [et al.] // *J. Intensive Care Med.* – 2016. – Vol. 31, no. 3. - P. 216-220.
219. Development of the Japanese version of the State Behavioral Scale for critically ill children / H. Hoshino, H. Sakuramoto, Y. Matsuishi [et al.] // *Acute Med. Surg.* – 2018. – Vol.6, no. 2. - P. 101-108.
220. Boerlage A. A. The COMFORT behaviour scale detects clinically meaningful effects of analgesic and sedative treatment / A. A. Boerlage, E. Ista, H. J. Duivenvoorden [et al.] // *Eur. J. Pain.* – 2015. – Vol. 19, no. 4. – P. 473-479.
221. Comparison of midazolam and propofol for sedation in pediatric diagnostic imaging studies / A. Sebe, H. L. Yilmaz, Z. Koseoglu [et al.] // *Postgraduate Medical Journal.* – 2014. – Vol. 126, no. 3. - P. 225-230.
222. Sedation and analgesia in children undergoing invasive procedures / M. L. Godoy, A. P. Pino, L. G. Córdova [et al.] // *Arch. Argent. Pediatr.* – 2013. – Vol. 111, no. 1. - P. 22-28.
223. Cornell Assessment of Pediatric Delirium: a valid, rapid, observational tool for screening delirium in the PICU\* / C. Traube, G. Silver, J. Kearney, A. Patel [et al.] // *Critical Care Medicine.* – 2014. – Vol. 42, no. 3. – P. 656-663.
224. The preschool confusion assessment method for the icu: valid and reliable delirium monitoring for critically ill infants and children / H. A. Smith, M. Gangopadhyay, C. M. Goben [et al.] // *Critical Care Medicine.* – 2016. – Vol. 44, no. 3. – P. 592-600.

225. Cost associated with pediatric delirium in the ICU / C. Traube, E. A. Mauer, L. M. Gerber [et al.] // *Critical Care Medicine*. – 2016. – Vol. 44, no. 12. – P. 1175-1179.
226. Validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS) in critically ill children / A. G. Kerson, R. DeMaria, E. Mauer [et al.] // *Journal of Intensive Care*. – 2016. – Vol. 26, no. 4. – P. 65.
227. The correlation among the Ramsay sedation scale, Richmond agitation sedation scale and Riker sedation agitation scale during midazolam-remifentanyl sedation / T. Namigar, K. Serap, A. T. Esra [et al.] // *Rev. Bras. Anesthesiol.* – 2017. – Vol. 67, no. 4. - P. 347-354.
228. Comparison and agreement between the Richmond Agitation-Sedation Scale and the Riker Sedation-Agitation Scale in evaluating patients' eligibility for delirium assessment in the ICU / B. A. Khan, O. Guzman, N. L. Campbell [et al.] // *Chest*. – 2012. – Vol. 142, no. 1. - P. 48-54.
229. Valproate-associated coagulopathies are frequent and variable in children / T. Gerstner, M. Teich, N. Bell [et al.] // *Epilepsia*. – 2006. – Vol. 47, no. 7. – P. 1136-1143.
230. Kumar R. Valproic acid-induced coagulopathy / R. Kumar, J. Vidaurre, S. Gedela // *Pediatric Neurology*. – 2019. – Vol. 98. - P. 25-30.
231. Ko C. H. Valproic acid and thrombocytopenia: cross-sectional study / C. H. Ko, C. K. Kong, P. W. Tse // *Hong Kong Medical Journal*. – 2001. – Vol.7, no. 1. – P. 15-21.
232. Influence of age and co-medication on the steady-state pharmacokinetics of valproic acid in Tunisian patients with epilepsy / L. Ben Mahmoud, A. Hakim, H. Ghazzi [et al.] // *Revue neurologique*. – 2017. – Vol. 173, no. 3. - P. 159-163.
233. Valproate-associated coagulopathies in children during short-term treatment / G. Köse, E. Arhan, B. Unal [et al.] // *J. Child Neurol.* – 2009. – Vol. 24, no. 12. - P. 1493-1498.

234. High incidence of valproate-induced coagulation disorders in children receiving valproic acid: a prospective study / S. Koenig, T. Gerstner, A. Keller [et al.] // *Blood Coagul. Fibrinolysis*. – 2008. – Vol. 19, no. 5. - P. 375-382.
235. Hemostatic disorders caused by chronic use of valproic acid in neurosurgical patients. Thromboelastographic monitoring / L. A. Israelian, A. I. Lubnin, A. M. Tseitlin [et al.] // *Anesteziol. Reanimatol.* – 2010. – Vol. 4. – P. 50-54.
236. Factor XIII deficiency associated with valproate treatment / M. Teich, E. Longin, C. E. Dempfle, S. König // *Epilepsia*. – 2004. – Vol. 45, no. 2. – P. 187-189.
237. Evaluation of haemostasis in children treated with valproic acid / D. Schädlich, D. Friebel, J. Schallner [et al.] // *Hamostaseologie*. – 2010. – Vol. 30, no. 1. – P. 132-137.
238. Acquired von Willebrand syndrome as side effect of valproic acid therapy in children is rare / W. Eberl, U. Budde, K. Bentele [et al.] // *Hamostaseologie*. – 2009. – Vol. 29, no. 2. – P. 137-142.
239. Effects of chronic administration of valproic acid to epileptic patients on coagulation tests and primary hemostasis / M. L. Zighetti, G. Fontana, F. Lussana [et al.] // *Epilepsia*. – 2015. – Vol. 56, no. 5. - P. e49-52.
240. Short-term side effects of low dose valproate monotherapy in epileptic children: a prospective study / P. N. Esfahani, J. Nasiri, S. Badihian, O. Yaghini // *Iranian J. Child Neurol.* – 2019. – Vol. 13, no. 2. – P. 37-46.
241. Пилюгина М. С. Пути метаболизма препаратов вальпроевой кислоты и карбамазепина / *Вестник клинической больницы № 51*. – 2010. – Т. 3, № 10. - С. 52-55.
242. Шнайдер Н. А. Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение / Н. А. Шнайдер, Д. В. Дмитренко // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. – 2016. – Т. 8, № 2. – С. 94-99.
243. Lheureux P. E. Carnitine in the treatment of valproic acid-induced toxicity / P. E. Lheureux, P. Hantson // *Clinical Toxicology*. – 2009. – Vol. 47, no. 2. - P. 101-111.

244. Haematological side effects of antiepileptic drug treatment in patients with epilepsy / T. Bachmann, K. H. Bertheussen, S. Svalheim [et al.] // *Acta Neurol. Scand. Suppl.* – 2011. – Vol. 191. - P. 23-27.
245. Meijboom R. W. Dispensability of annual laboratory follow-up after more than 2 years of valproic acid use: a systematic review / R. W. Meijboom, K. P. Grootens // *CNS Drugs.* – 2017. – Vol. 31, no. 11. - P. 939-957.
246. Abdallah C. Considerations in perioperative assessment of valproic acid coagulopathy / C. Abdallah // *J. Anaesthesiol. Clin. Pharmacol.* – 2014. – Vol. 30, no. 1. - P. 7-9.
247. Фармакотерапия персистирующей боли у детей и подростков при оказании паллиативной помощи в стационарных и амбулаторно-поликлинических условиях: клинические рекомендации / авт.: Н. Н. Савва, Э. В. Кумирова, А. Г. Притыко, А. А. Масчан, В. Г. Поляков. – М., 2014. – 23 с.

**ПРИЛОЖЕНИЕ А**  
**ШКАЛА ОЦЕНКИ БОЛИ В ОТДЕЛЕНИИ РЕАНИМАЦИИ**  
**Шкала r-FLACC**

|                          | 0   | 1  | 2  |
|--------------------------|---|--|--|
| F-лицо                   | Отсутствие выражения или улыбки   | Периодические гримасы или хмурый взгляд, замкнутость, потеря интереса. Выглядит грустным или беспокойным   | Часто или постоянно хмурит брови, плотно сжимает челюсти, трясет подбородком, печальное выражение лица, выражение испуга или паники<br><br><u>Характерное поведение описано семьей</u>   |
| L-ноги                   | В обычном положении или расслабленные, обычный мышечный тонус, движения рук и ног | Стесненность, беспокойство, напряженность, время от времени дрожание   | Резкие движения ногами или вытягивание ног, отмеченное усиление спастичности, постоянное дрожание или резкие подергивания<br><br><u>Характерное поведение описано семьей</u>   |
| A-активность             | Лежит спокойно в обычном положении, двигается легко, регулярное ритмичное дыхание | Извивается, повторяющиеся движения вперед назад, напряженные или осторожные движения, немного возбужден (движения головой вперед и назад), агрессивность, неглубокое дыхание, изредка вздыхает | Изгибается дугой, напрягается или дергается, сильно возбужден, бьется головой, дрожь (не озноб), задержка дыхания, затрудненное дыхание, быстрые вдохи, сильная ригидность мышц<br><br><u>Характерное поведение описано семьей</u> |
| C-плач                   | Отсутствие плача (в бодром или в сонном состоянии)                                | Стоны и хныканье, периодические жалобы, время от времени словесный поток или ворчание  | Непрерывно плачет, кричит или всхлипывает, частые жалобы, повторяющиеся приступы, постоянное ворчание<br><br><u>Характерное поведение описано семьей</u>   |
| C-способность успокоится | Довольный расслабленный   | Успокаивается при периодическом касании, обнимании или, когда с ним разговаривают. Может отвлечься   | Тяжело успокоить или утешить, отталкивает лицо по уходу, сопротивляется уходу или мерам успокоения<br><br><u>Характерное поведение описано семьей</u>  |

**ПРИЛОЖЕНИЕ Б****ШКАЛЫ ОЦЕНКИ ВОЗБУЖДЕНИЯ/СЕДАЦИИ В ОТДЕЛЕНИИ  
РЕАНИМАЦИИ****Шкала оценки возбуждения-седации Richmond**

| <b>Баллы</b> | <b>Состояние</b>                 | <b>Описание</b>  |
|--------------|----------------------------------|--|
| +4           | Буйное                           | Явное агрессивное поведение;<br>непосредственная опасность для персонала           |
| +3           | Выраженное возбуждение           | Тянет или удаляет трубки (и) или катетеры (и) или агрессивное поведение            |
| +2           | Возбуждение                      | Частые нецелеустремленные движения или десинхронизация с респиратором              |
| +1           | Беспокойство                     | Беспокоен или тревожен, не агрессивен  |
| 0            | Спокойствие                      |  |
| -1           | Сонливость                       | Не полностью бдителен, но пробуждается (более 10 секунд), открывает глаза на голос |
| -2           | Легкая седация                   | Короткое (менее 10 секунд) пробуждение с открыванием глаз на голос                 |
| -3           | Средняя седация                  | Никакой реакции (не открывает глаза) на голос                                      |
| -4           | Глубокая седация                 | Реакция (любое движение) на физический стимул                                      |
| -5           | Невозможность разбудить больного | Никакого ответа на голосовой или физический стимул                                 |



### **Шкала оценки глубины седации Ramsay**

1. Пациент бодрствует, беспокоен, взволнован, нетерпелив.
2. Пациент бодрствует, сотрудничает с врачом, ориентирован, спокоен.
3. Пациент в сознании, но реагирует только на команды.
4. Пациент дремлет, но реагирует на прикосновения или громкий звук
5. Пациент спит, вяло отвечает на прикосновение или громкий звук, но активно реагирует на болезненный стимул.
6. Пациент спит и не реагирует на раздражители.

## ПРИЛОЖЕНИЕ В

### АЛГОРИТМ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ У ДЕТЕЙ ДЦП

