

Матинян Н.В.<sup>1,2</sup>, Летыгин И.А.<sup>1</sup>, Мартынов Л.А.<sup>1</sup>, Сотников А.В.<sup>1</sup>,  
Казанцев А.П.<sup>1</sup>, Рыбакова Д.В.<sup>1</sup>

## ЭПИДУРАЛЬНОЕ ПРИМЕНЕНИЕ МОРФИНА В ДЕТСКОЙ ОНКОХИРУРГИИ

<sup>1</sup>НИИ Детской онкологии и гематологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва;

<sup>2</sup>Кафедра детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, 117997, Москва

Предварительное эпидуральное введение опиоидов позволяет предотвратить индуцированную операционной травмой сенситизацию ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга без развития моторной и вегетативной блокады. Представлены результаты исследования, включавшего 52 пациентов в возрасте от 1 мес до 18 лет со злокачественными новообразованиями, находившихся на этапе хирургического лечения в НИИ детской онкологии и гематологии «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», оперированных с 2009 по 2016 г. У всех больных детей был распространенный опухолевый процесс. Оперативные вмешательства не были стандартными ни по объему, ни по характеру вмешательства, имели комбинированный характер (тораколапаротомии). В статье приведена методика эпидурального применения морфина в детской онкохирургии.

**Ключевые слова:** эпидуральная анальгезия, морфин, опиоиды, детская анестезиология, детская онкология.

**Для цитирования:** Матинян Н.В., Летыгин И.А., Мартынов Л.А., Сотников А.В., Казанцев А.П., Рыбакова Д.В. Эпидуральное применение морфина в детской онкохирургии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2017; 11 (3): 170–181. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-3-170-181>.

**Для корреспонденции:** Матинян Нуне Вануниевна, д.м.н., профессор кафедры детской анестезиологии и интенсивной терапии ФДПО ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, ведущий научный сотрудник НИИ Детской онкологии и гематологии ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. E-mail: [n9031990633@yandex.ru](mailto:n9031990633@yandex.ru)

Matinyan N.V.<sup>1,2</sup>, Letyagin I.A.<sup>1</sup>, Martynov L.A.<sup>1</sup>, Sotnikov A.V.<sup>1</sup>, Kazantsev A.P.<sup>1</sup>, Rybakova D.V.<sup>1</sup>

### EPIDURAL MORPHINE IN PEDIATRIC ONCOLOGIC SURGERY

<sup>1</sup>Blokhin Russian Cancer Research Center (RCRC) of the Ministry of Health of Russia, Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, 115478, Moscow;

<sup>2</sup>Pediatric anesthesiology and intensive care department, Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow

Epidural administration of opioids effectively prevents the sensitization of nociceptive neurons of the posterior horn of the spinal cord, induced by surgical trauma, without the development of motor and autonomic blockade. Study includes 52 patients aged 1 month to 18 years with malignant tumors who underwent surgical treatment at the Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, during 2009-2016 years. Surgeries were combined (thoraco-laparotomy). The method of epidural use of morphine in pediatric oncosurgery is presented.

**Keywords:** epidural analgesia, morphine, opioids, pediatric anesthesiology, pediatric oncology

**For citation:** Matinyan N.V., Letyagin I.A., Martynov L.A., Sotnikov A.V., A.P. Kazantsev, Rybakova D.V. Epidural morphine in pediatric oncologic surgery. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management, Russian journal)*. 2017; 11 (3): 170–181. (In Russ.). DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2017-11-3-170-181>.

**For correspondence:** Nune V. Matinyan, MD, PhD, DSc, prof., Blokhin Russian Cancer Research Center (RCRC) of the Ministry of Health of Russia, Pediatric Oncology and Hematology Research Institute, 115478, Moscow; Pediatric anesthesiology and intensive care department, Pirogov Russian National Research Medical University, 117997, Moscow, Russian Federation. E-mail: [n9031990633@ya.ru](mailto:n9031990633@ya.ru)

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

**Acknowledgments.** The study had no sponsorship.

Received 02 August 2017

Accepted 16 August 2017

Появление метода регионарной анальгезии морфиномиметиками связано с открытием у человека антиноцицептивной опиатной системы. Опиатные рецепторы были обнаружены во многих структурах нервной системы, в том числе в спинном мозге и аксонах периферических нервов. Анальгезия обеспечивается благодаря тому, что введенные препараты блокируют опиатные рецепторы в заднем роге спинного мозга [1, 2]. Физико-химическим свойством опиоидов, лучше всего определяющим их действие в качестве спинальных анестетиков, является растворимость в липидах (липофильные и гидрофильные морфиномиметики).

В таблице 1 приведены обычно используемые для эпидурального введения опиоиды в порядке нарастания их растворимости в липидах.

Фармакокинетика и фармакодинамика липофильных (фентанил, альфентанил) и гидрофильных (морфин, промедол) морфиномиметиков различаются.

*Липофильным препаратам присуще:*

- более быстрое проникновение из эпидурального в субарахноидальное пространство (10–15 мин);
- быстрая сегментарная фиксация липопротеиновыми структурами задних рогов спинного мозга, снижение концентрации их в спинномозговой жидкости и отсутствие ростральной миграции;
- ранняя резорбция в кровеносное русло из жировой клетчатки эпидурального пространства и спинного мозга, что при превышении дозы может привести к ранней депрессии дыхания (в течение первого часа после введения).

*Гидрофильным морфиномиметикам свойственно:*

- замедленное проникновение из эпидурального в субарахноидальное пространство (30–60 мин);
- длительно сохраняющаяся концентрация морфиномиметика в спинномозговой жидкости, диффузия и миграция в ростральном направлении, что может привести к поздней депрессии дыхания (в течение 4–16 ч) (табл. 2).

Таблица 1. Опиоиды, используемые для эпидурального введения

Table 1. Epidurally used opioids

Препарат	Растворимость в липидах *	Доза	Начало действия, мин	Продолжительность, ч
Морфин	1	2–5 мг	30–60	6–24
Меперидин	30	50–100 мг	10–30	6–8
Фентанил	800	50–100 мг	5	4–6
Суфентанил	1500	10–60 мкг	5	2–4

\*Октанол/рН 7,4 буфер разделительный коэффициент для морфина.

Таблица 2. Сравнительная характеристика эффектов гидрофильных и липофильных морфиномиметиков

Table 2. Comparison of the effects of hydrophilic and lipophilic morphinomimetics

Эффекты морфиномиметиков	Гидрофильные (морфин)	Липофильные (фентанил)
Проникновение через твердую мозговую оболочку	+	+++
Время развития эффекта при эпидуральном введении, мин	30–60	5–7
Зона анальгезии:		
сегментарная		
распространенная	+++	+++
Продолжительность анальгезии, ч	16–25	3–4
Побочные эффекты:		
угнетение перистальтики	++	+
тошнота, рвота (без профилактики), %	15–20	10–15
кожный зуд, %	до 50	до 20
нарушение мочеиспускания, %	до 50	15–20

На рисунке 1 представлена фармакокинетическая модель эпидурального введения гидрофильного опиоида морфина.

В противовес гидрофильным опиоидам препараты с высокой растворимостью в липидах (например, фентанил) интенсивно абсорбируются жировой тканью эпидурального пространства и кровеносными сосудами (рис. 2). Связывание с липидами уменьшает диффузию препарата в ЦСЖ через арахноидальные грануляции в области манжетки твердой мозговой оболочки. Подобное связывание непредсказуемо, т.к. количество жировой ткани в эпидуральном пространстве у разных пациентов значительно варьирует. Проникновение опиоидов в эпидуральные вены приводит к его попаданию в общий кровоток и развитию соответствующего общего действия. Если поступление препарата значительное и продолжительное, то развивается картина не сегментарного, а общего обезболивания [4–6]. На рисунке 2 представлено распространение липофильного опиоида (фентанила) в эпидуральном пространстве.

Из выше представленного материала следует, что гидрофильным опиоидам свойственно более выраженное церебральное распространение. На рисунке 3 представлено распределение опиоидов в спинномозговом канале. Черными стрелками обозначены уровень введения опиоида в эпидуральное пространство. Фентанил имеет исключительно сегментарное распространение, а морфин распространяется по всему позвоночному столбу, меперидин

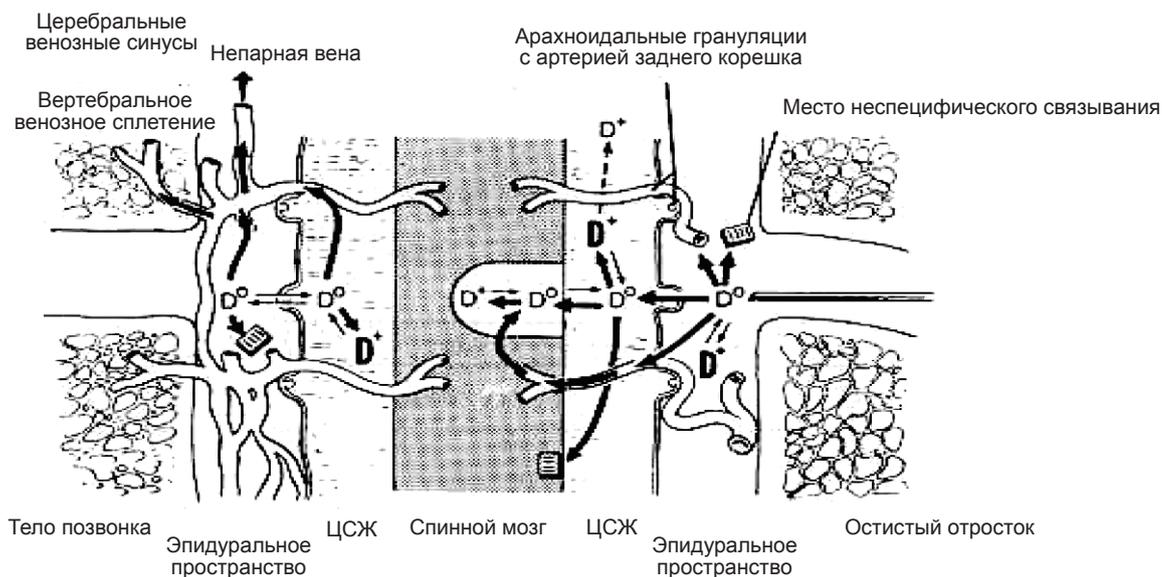


Рис. 1. Фармакокинетическая модель при эпидуральном введении гидрофильного опиоида (морфина)  
 Picture 1. Pharmacokinetic model of epidural injection of hydrophilic opioid (morphine)

$D^{\circ}$  – нейтральная форма препарата, способная диффундировать через мембраны;  $D^{+}$  – ионизированная гидрофильная форма препарата. После эпидуральной инъекции высокоионизированного гидрофильного опиоида в эпидуральном пространстве остается лишь небольшое количество растворимой в липидах нейтральной фракции препарата. Диффузия через арахноидальные грануляции или в спинномозговые артерии будет происходить медленно (замедленное наступление анальгезии). В цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) опиоид присутствует преимущественно в ионизированной форме. Это создает низкий градиент концентрации, способствующий диффузии к рецепторам в спинном мозге и выходу опиоида в кровеносные сосуды (большая продолжительность анальгезии). Высокое содержание ионизированного гидрофильного опиоида в ЦСЖ способствует его перемещению в ретроградном направлении вместе с током ликвора (распространение анальгезии кверху с захватом все новых дерматомов). Если значительные количества опиоида достигают ретроградного отдела продолговатого мозга, то могут развиваться тошнота, рвота и отсроченные нарушения дыхания. (Модифицировано по Cousinis и др.) [3]

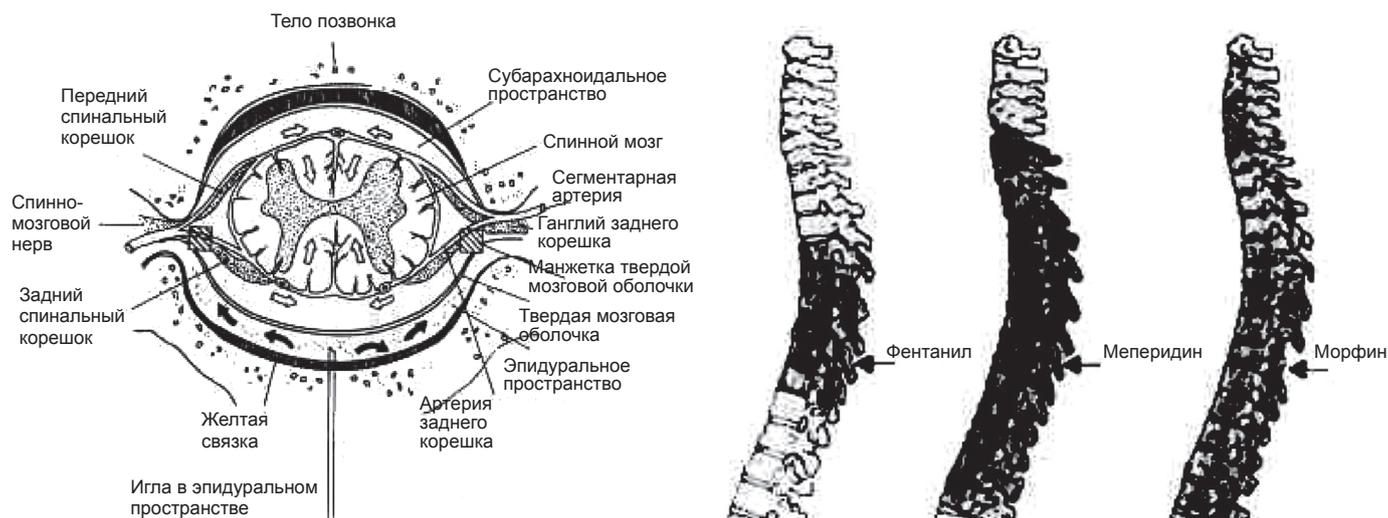


Рис. 2. Распространение опиоидов в эпидуральном пространстве  
 Picture 2. Distribution of opioids in the epidural space

Жирорастворимые опиоиды быстро проникают в ЦСЖ путем диффузии через арахноидальные грануляции в манжетке твердой мозговой оболочки. Распространение опиоидов в эпидуральном пространстве обозначено черными стрелками.

Распространение опиоидов в самой ЦСЖ указано белыми стрелками. Жирорастворимые опиоиды также быстро абсорбируются задними корешковыми артериями (ветви спинномозговой сегментарной артерии). Эти артерии доставляют опиоиды непосредственно в задний рог [7]

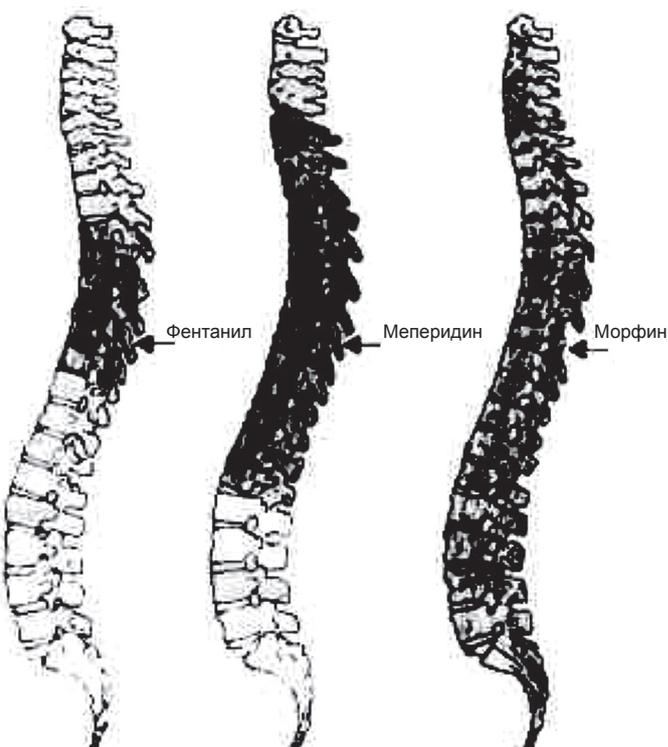


Рис. 3. Распределение опиоидов в спинномозговом канале [8]  
 Picture 3. Distribution of opioids in the spinal canal [8]

занимает промежуточное положение по распространению в спинномозговом канале.

Таким образом, опиоиды, попавшие в артерии спинного мозга, переносятся кровью в задний рог. Этот путь вместе с быстрым субарахноидальным проникновением препарата через арахноидальные грануляции обеспечивает анальгезию, быстрее всего наступающую при эпидуральном введении липофильных опиоидов [2, 9]. Опиоиды, уже попавшие в ЦСЖ, могут задерживаться в ней или же связываться с тканями спинного мозга. Блокирование опиоидных рецепторов происходит в пластинках Рекседа I и II (желатиновая субстанция) и V. Неспецифическое связывание происходит в богатых липидами трактах, покрывающих задний рог [10]. Процессы высвобождения (секвестрации) препаратов наиболее демонстративно прослеживаются в отношении гидрофильных препаратов (например, морфина). Аккумуляция опиоидов в ЦСЖ приводит к 2 хорошо известным для морфина клиническим феноменам: увеличению продолжительности анальгезии и расширению ее зоны в ростральном направлении [11–13]. Таким образом, липофильные опиоиды быстро поступают в область заднего рога, проникая через арахноидальные грануляции и с кровью по спинномозговым артериям (см. рис. 2) [10, 14]. Гидрофильные опиоиды также в достаточном количестве проникают через твердую мозговую оболочку, но этот процесс происходит медленнее, и анальгезия развивается позднее (см. рис. 1). В таблице 3 представлены данные клинической картины после однократного эпидурального введения опиоидов.

Вымывание опиоида из заднего рога происходит главным образом благодаря оттоку крови по венам в непосредственной близости от арахноидальных грануляций. Высоколипофильные препараты быстро абсорбируются кровеносными сосудами из мест их связывания с рецепторами, что значительно сокращает сроки анальгезии [3, 15]. Гидрофильные опиоиды, распределяющиеся преимущественно в водной среде ЦСЖ, медленно диффундируют через кровеносные сосуды. Более того, в ЦСЖ создается депо гидрофильного опиоида, которое удерживает связывание опиоидных рецепторов длительное время. Поэтому и анальгезия в таких случаях бывает более продолжительной [2, 5, 12].

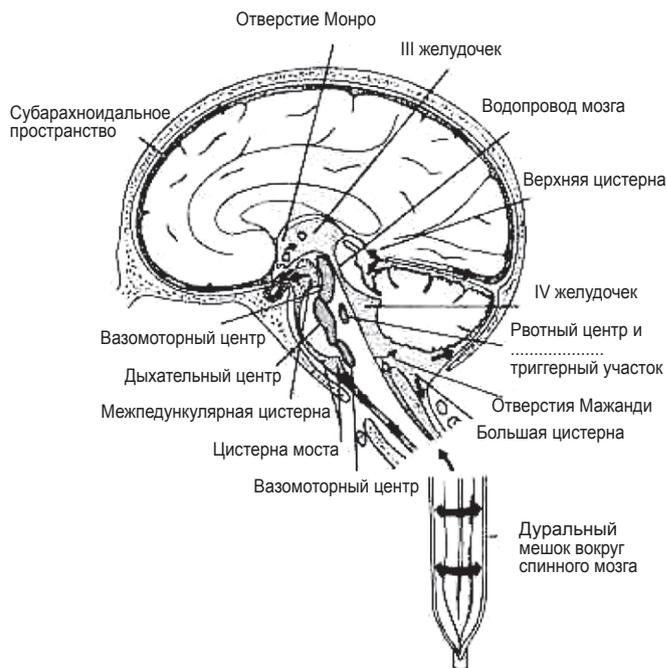


Рис. 4. Ток ЦСЖ внутри твердой мозговой оболочки и в субарахноидальном пространстве

Picture 4. CSF flow inside dura mater and in the subarachnoid space

**Ростральная миграция в ЦСЖ.** Гидрофильные опиоиды, скапливающиеся в ЦСЖ, обычно мигрируют с ее током в ростральном направлении (рис. 3). По мере миграции и увеличения содержания опиоида в ростральном расположенных отделах анальгезия распространяется на все более высокие дерматомы [1, 11, 14]. Когда в стволовой части мозга создается достаточно высокая концентрация опиоида, развиваются нарушения дыхания, появляется тошнота. Все это отражает воздействие препарата на центры продолговатого мозга (рис. 4). Липофильные опиоиды не распространяются с током ЦСЖ сколько-нибудь значительно, т.к. абсорбируются липидами вблизи места их инъекции. Поэтому и побочные реакции на эти препараты не связаны с ростральным распространением препарата. Побочные эффекты от них могут иметь место в связи с избыточным и быстрым введением опиоида в эпидуральное пространство, но они связаны с выраженным общим воздействием препарата.

Таблица 3. Клиническая характеристика эпидуральных опиоидов (после однократной инъекции)

Table 3. Clinical features of epidural opioids (after single injection)

Препараты	Наступление анальгезии	Продолжительность анальгезии	Угнетение дыхания
Растворимые в липидах (фентанил)	Быстрое	Короткая	Раннее (проникновение в кровь)
Гидрофильные (морфин)	Медленное	Продолжительная	Позднее распространение

ЦСЖ представляет собой ультрафильтрат плазмы крови, продуцируемый хориоидными сплетениями бокового, III и IV желудочков мозга. В III желудочек ЦСЖ проникает через отверстие Монро из боковых желудочков. Из IV желудочка ЦСЖ проникает в большую цистерну через отверстие Мажанди. Показан последующий ток ликвора по субарахноидальному пространству. Протекание ЦСЖ в пределах высших центров осуществляется быстро, а в ростральном направлении и вокруг спинного мозга происходит медленно, поэтому требуется несколько часов, чтобы создавалась достаточно высокая концентрация гидрофильного опиоида в области дыхательного центра, рвотного центра или в хеморецепторной триггерной зоне [8].

**Место инъекции.** Главным требованием при продолжительном эпидуральном назначении липофильных опиоидов (в однократной инъекции или в инфузии) является установка катетера в области центрального по отношению к хирургическому разрезу дерматома. Это позволяет опиоиду распространяться в каудальном и апикальном направлениях, что улучшает анальгезию и уменьшает побочное действие препарата. Анальгезия от гидрофильных опиоидов в меньшей степени зависит от места их введения (см. рис. 3). В первых публикациях об эпидуральном применении морфина у детей также отмечено, что «*применение морфина при каудальной блокаде приводит к широкому распространению спинального эффекта, что использовалось в том числе при послеоперационном обезболивании после кардиохирургических операций у детей (стернотомия). Этот эффект объясняется прежде всего гидрофильной природой морфина (в отличие от других опиоидов, являющихся по большей части липофильными)*» [16].

Инъекция морфина в поясничную область эпидурального пространства может вызвать анальгезию дерматомов, далеко отстоящих от места введения. Fromme и соавт. [17] сопоставили эффективность анальгезии после введения морфина эпидурально в грудной и поясничный отделы у больных после торакотомии. У больных обеих групп анальгезия была одинаково хорошей, несмотря на введение малых доз опиоида.

Sullivan и Cherry [18] сообщили об успешном применении люмбальных инъекций морфина при лечении по поводу хронических болей из-за злокачественных новообразований в лицевой области. Оба эти сообщения подтвердили значительное распространение морфина с током ЦСЖ и развитие анальгезии в дерматомах, расположенных далеко от места инъекции.

В детской онкологии встречаются ситуации, когда после многократных операций, при рецидивирующих заболеваниях больному просто негде ставить



Рис. 5. Больной 8 лет, с диагнозом нейрофиброматоз 2-го типа, после 5 оперативных вмешательств, VI рецидив, морфин введен одиночной инъекцией с целью интра- и послеоперационного обезбоживания

Picture 5. A patient 8 years old with type 2 neurofibromatosis, after 5 surgeries, VI-th relapse, morphine was administered by a single injection for intra- and postoperative analgesia

эпидуральный катетер, например как на рис. 5, тогда оправдано введение морфина каудально-эпидурально (через *hiatus sacralis*), из-за невозможности постановки или введения одиночной инъекции морфина на поясничном уровне.

То, что интерес к эпидуральному введению морфина у детей не угасает, подтверждают исследования последних лет, морфин считается самым актуальным адьювантом для эпидурального обезбоживания (наряду с альфа-адреномиметиками) в детской анестезиологии [19, 20].

Противопоказания к эпидуральной анальгезии опиоидами:

- 1) любые противопоказания к постановке катетера в эпидуральное пространство;
- 2) анамнестические указания на побочное действие опиоидов;
- 3) центральное апноэ во сне [1].

Цель исследования: оценка эффективности интра- и послеоперационной анальгезии с помощью эпидурального введения морфина в детской онкохирургии, характера и частоты осложнений.

## Материалы и методы

Работа основана на ретроспективном и проспективном анализе интраоперационного и раннего послеоперационного (1-е сут) периодов у 52 пациентов в возрасте от 1 мес до 18 лет со злокачественными новообразованиями, находившихся на этапе хирургического лечения в НИИ детской онкологии и гематологии «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, оперированных с 2009 по 2016 г. У всех больных детей был распространенный опухолевый процесс.

Оперативные вмешательства не были стандартными ни по объему, ни по характеру вмешательства. Оперативные вмешательства, выполненные по поводу забрюшинных опухолей, опухолей заднего средостения (с прорастанием в позвоночный канал), имели комбинированный характер (тораколапаротомии). К особо травматичным операциям можно отнести межлопаточно-грудную ампутацию. Объем операции следующий: удаление верхней конечности, удаление лопатки, резекция ключицы, резекция грудной стенки, выполненные по поводу опухоли верхней конечности (остеосаркома плечевой кости). Высокотравматичными операциями также считаются оперативные вмешательства по поводу резекции грудины, удаления опухоли верхнего средостения, с резекцией грудной стенки, с замещением дефекта торакодорзальным лоскутом. Распределение больных по локализации новообразования в процентном отношении и по возрасту представлены в таблицах 4 и 5. В основном пациенты относились ко II и III группе ASA по шкале оценки состояния больных.

Всем больным эпидуральный катетер устанавливается перед операцией после интубации трахеи. Во время операции старались соблюдать одинаковые условия сбалансированной многокомпонентной анестезии.

Таблица 4. Распределение больных по локализации опухолевого процесса

Table 4. Distribution of patients by localization of tumor

Локализация новообразования	Кол-во больных	Кол-во больных, %
Нейрогенные опухоли брюшной полости и забрюшинного пространства	16	31
Опухоли переднего и заднего средостения, псевдоопухоли легких	19	37
Опухоли ребер и грудной стенки	6	11
Герминогенные опухоли малого таза	5	10
Опухоли верхней конечности	6	11

Таблица 5. Распределение больных по возрасту

Table 5. Distribution of patients by age

Возраст	Кол-во больных	Кол-во больных, %
До 1	2	4
1–3	13	26
4–6	15	28
7–12	11	21
>12	11	21

Таблица 6. Объем кровопотери и количество пациентов

Table 6. The volume of blood loss and the number of patients

Объем кровопотери, %	Число больных	% от группы
До 10 ОЦК	9	17,31
10–40 ОЦК	29	55,77
40–100 ОЦК	10	19,23
Более 100 ОЦК	4	7,69

После введения тест-дозы (лидокаин 2%) и при отсутствии спинальных явлений и признаков внутрисосудистого введения, вводили морфин 1% в дозе 0,05–0,1 мг/кг с 0,9% раствором натрия хлорида 5,0–8,0 мл в зависимости от роста больного ребенка (не больше 7 мг морфина). Оперативное вмешательство начинали не раньше 40 мин, что требовалось для развития анальгетического эффекта эпидурального введения морфина. Продолжительность оперативного вмешательства составила 250,7±81 мин (110–540 мин). Объем кровопотери и количество пациентов представлены в таблице 6. Более 26% пациентов имели интраоперационную массивную кровопотерю, а у 4 пациентов кровопотеря превышала 100% должного ОЦК.

Во время анестезии и операции проводился стандартный мониторинг в следующем объеме: ЭКГ, ЧСС, АД (неинвазивным методом), ЧД, SpO<sub>2</sub>, показатели газового состава и КЩС капиллярной крови, при операциях с массивной кровопотерей – АД инвазивное, эзофагальная доплерография, сатурация венозной крови.

Эффективность комбинированной эпидуральной анестезии оценивали по гемодинамическим показателям, числу «гемодинамических пиков» во время операции, расходу наркотических анальгетиков, величине пульсовой волны, показателям почасового диуреза.

Болевые ощущения в послеоперационный период оценивали через каждые 3 ч на основании визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Пациенту

предлагают оценить свои болевые ощущения по шкале от 0 до 10 баллов. Отсутствие боли соответствует нулю баллов, а самая невыносимая боль, какую только пациент может вообразить, – 10 баллам, а у маленьких детей оценивали только по данным мониторинга системной гемодинамики.

Из вышеизложенного можно заметить, что в группу анестезиологического обеспечения с эпидуральным применением морфина вошли пациенты с распространенным опухолевым процессом, которые подверглись высокотравматичным, иногда с массивной кровопотерей оперативным вмешательствам с нестандартным объемом вмешательства. Ввиду распространенности опухолевого процесса и планируемого объема оперативного вмешательства, обеспечение эпидуральной анальгезии на сегментарном уровне считали недостаточным, а применение эпидурального морфина – обоснованным в данной ситуации. Нужно отметить, что в Институте детской онкологии при оперативных вмешательствах анальгетическим компонентом сбалансированной многокомпонентной анестезии исключительно являются нейроаксиальные блокады с эпидуральной анальгезией трехкомпонентной смесью (ропивакаин, фентанил, адреналин) [20]. Применение эпидурального морфина является скорее исключением при нестандартных оперативных вмешательствах.

## Результаты

При выполнении многокомпонентной сбалансированной регионарной анестезии с помощью эпидурального введения морфина у 52 больных были получены следующие данные. Показатели системной гемодинамики характеризовались отсутствием значимой гипердинамической реакции на ноцицептивные импульсы из области операции. Даже на самых травматичных этапах, выделение и удаление опухоли, не было отмечено значимых изменений показателей гемодинамики. Это доказывает выраженную анальгетическую эффективность метода. На рисунках 6 и 7 представлены показатели среднего артериального давления и частоты сердечных сокращений на разных этапах оперативного вмешательства, которые характеризуются стабильностью. Изменения этих показателей на этапах выделения и удаления опухоли связаны в большей степени с интраоперационной кровопотерей, проведением инфузионно-трансфузионной и кардиотонической терапии.

Адекватное количество выделенной мочи во время операции является объективным признаком обезболивания и адекватной инфузионной терапии: почасовой диурез в исследуемой группе детей составил  $4,2 \pm 2,1$  мл/кг/ч.

По окончании оперативных вмешательств 36 пациентов (69,2%) были экстубированы в

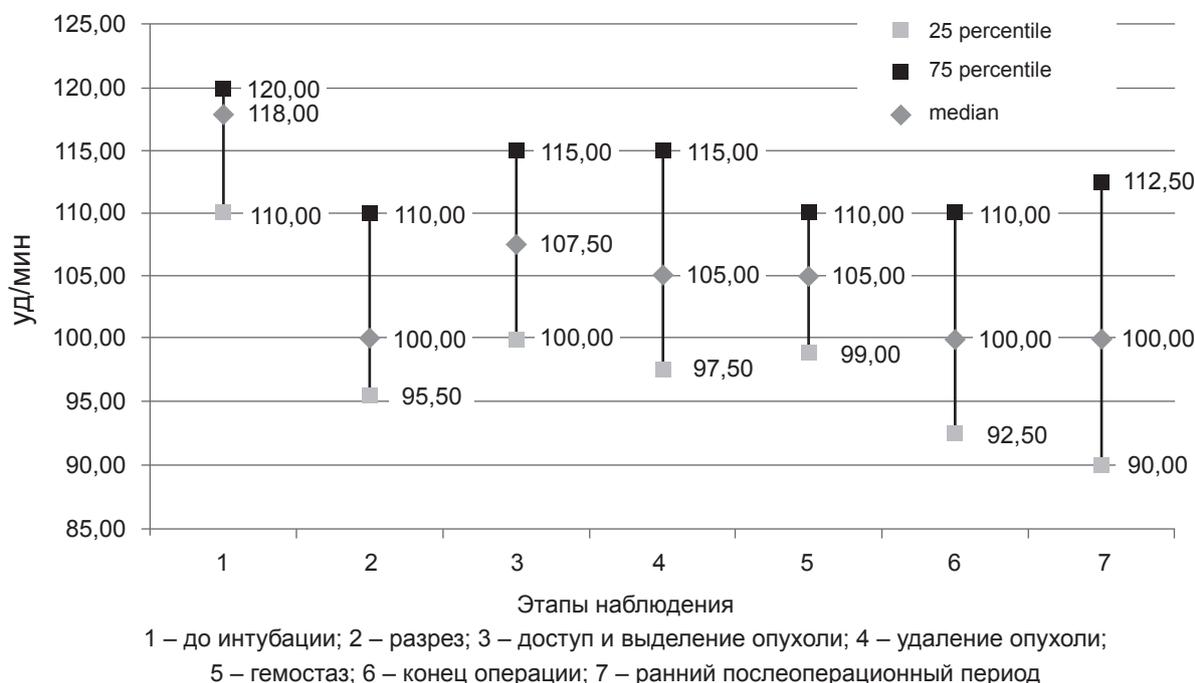


Рис. 6. Динамика показателей среднего артериального давления на разных этапах оперативного вмешательства

Picture 6. Average arterial pressure at different stages of surgery

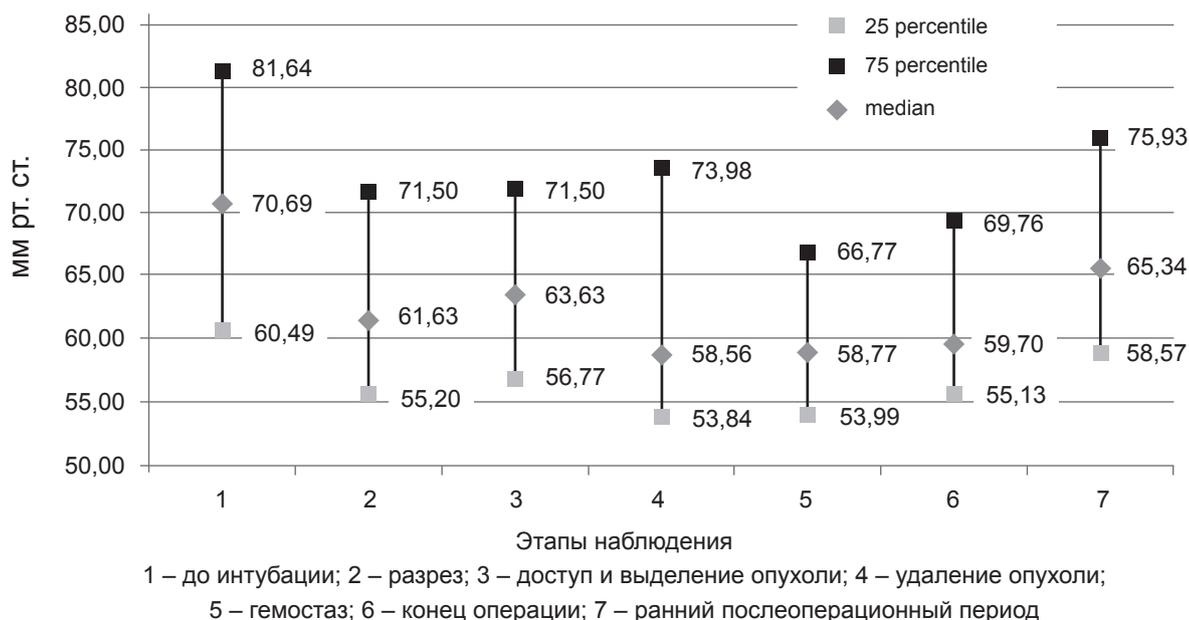


Рис. 7. Динамика показателей частоты сердечных сокращений на разных этапах оперативного вмешательства  
 Picture 7. Heart rate at different stages of surgery

операционной. У 16 пациентов (30,8%) была продолжена ИВЛ в послеоперационный период.

Причины продленной ИВЛ:

- массивная интраоперационная кровопотеря (более 40% должного ОЦК),
- длительность оперативного вмешательства (более 5–6 ч),
- некорректируемые нарушения КОС (выраженный метаболический ацидоз).

Длительность латентного периода развития анальгетического действия эпидурального морфина составила  $44,5 \pm 4,2$  мин, длительность послеоперационного обезболивающего эффекта –  $21,4 \pm 4,2$  ч ( $V=19\%$ ) от 10 до 36 ч. На диаграмме (рис. 8) представлена длительность анальгезии в процентном соотношении в периоперационный период. У 88% пациентов послеоперационное обезболивание длилось более 18 ч. То есть после однократного эпидурального введения 1% раствора морфина гидрохлорида достаточный анальгетический эффект сохраняется более 18 ч.

На основании расчета интраоперационного использования фентанила было обнаружено, что у 3 пациентов расход в/в фентанила составил более 4 мкг/кг/ч, дополнительное введение фентанила производилось на травматичных этапах вмешательства у пациентов с обширными опухолями забрюшинного пространства.

Не отмечены проявления кожного зуда и депрессии дыхания в ближайший послеоперационный период ни в одном наблюдении у детей от 1 мес до 18 лет. Токсических действий, инфекционных

проявлений эпидуральной анестезии мы так же не наблюдали.

Таким образом, эпидуральное введение морфина применялось при нестандартных оперативных вмешательствах по поводу распространенного опухолевого процесса. Это высокотравматичные операции с массивной кровопотерей, при которых проведение эпидуральной блокады местными

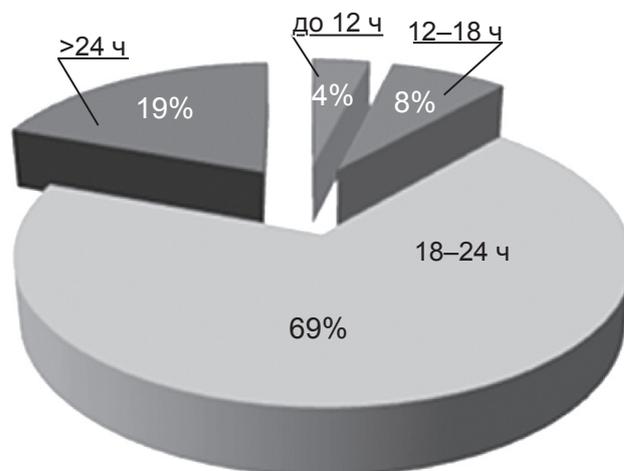


Рис. 8. Длительность анальгезии в интра- и послеоперационный период после однократной эпидуральной инъекции морфина гидрохлорида. 69% пациентов не нуждались в дополнительной анальгезии более 18 ч

Picture 8. The duration of analgesia in the intra- and postoperative period after a single epidural injection of morphine hydrochloride. 69% of patients did not require additional analgesia for more than 18 hours

анестетиками или сегментарной эпидуральной блокады с применением фентанила недостаточно эффективно или опасно кризисом гемодинамики.

### Клинические примеры

**Больная К., 4 мес.** С нейробластомой заднего средостения с прорастанием в позвоночный канал на уровне Th4–Th5 (рис. 9). Сопутствующее заболевание – открытое овальное окно со сбросом слева-направо, киста головного мозга. Операция – левосторонняя торакотомия, удаление новообразования, расположенного в заднем средостении в проекции реберно-позвоночного угла на уровне III–IX грудных позвонков, гемиламинэктомия слева на уровне IV–V грудных позвонков, удаление внутрипозвоночного компонента. Выполнена комбинированная операция. Опухоль удалена двумя операционными доступами.

**Методика анестезии.** Проводилась сбалансированная многокомпонентная анестезия с эпидуральной анальгезией. После интубации трахеи, постановки эпидурального катетера на уровне L2–L3 введен морфин 0,6 мг с 0,9% раствором натрия хлорида 4,0. Разрез кожи осуществили через 40 мин. Оперативное вмешательство длилось 345 мин. Наркотические анальгетики не вводились во время операции. Поддержание анестезии севофлюраном 1,5–2 об% (1 МАК). Экстубация трахеи на операционном столе. Первые сут после операции больной не нуждался в дополнительном обезболивании.

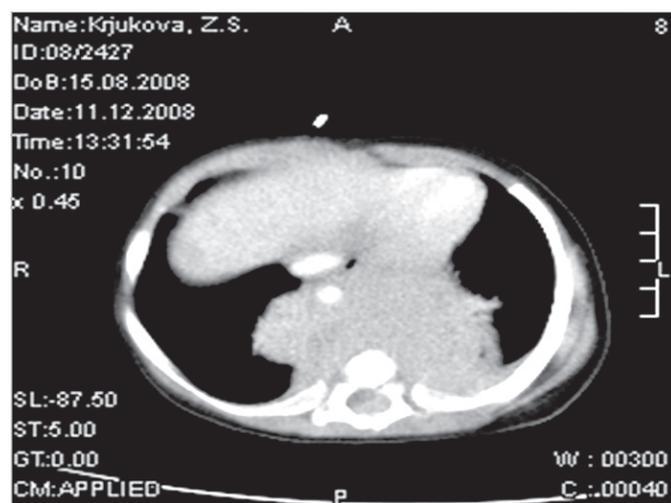


Рис. 9. Компьютерная томография больной с диагнозом – нейробластома заднего средостения с прорастанием в позвоночный канал на уровне Th4–Th5

Picture 9. Computed tomography of a patient with neuroblastoma of the posterior mediastinum, invading the spinal canal at Th4–Th5

Через 24 ч эпидурально введен морфин 0,3 мг и удален эпидуральный катетер.

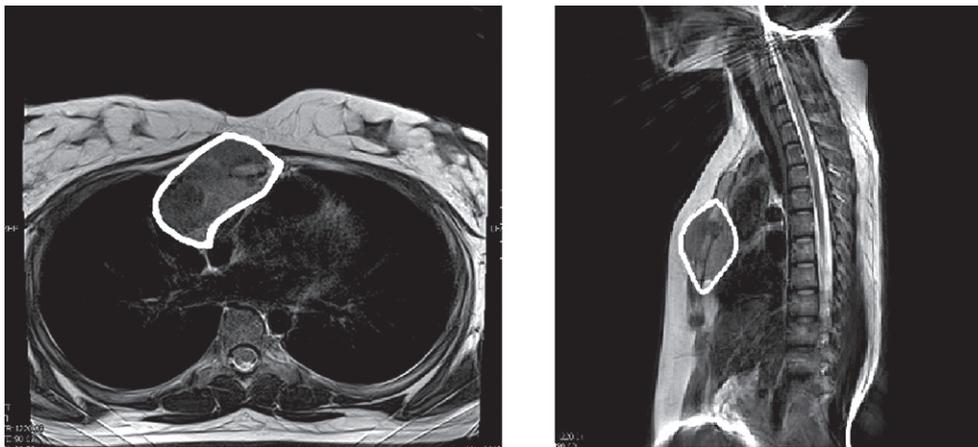
Таким образом, при необходимости размещения катетера вдали от спинальных сегментов (из-за прорастания образования в позвоночный канал), проводящих ноцицептивные импульсы, морфин может считаться идеальным средством для эпидуральной анальгезии. Выраженность анальгезии и предсказуемая продолжительность действия делают морфин препаратом выбора.

**Больная Г., 15 лет.** С диагнозом остеосаркома 3-го ребра слева. Операция – резекция грудной стенки слева с удалением опухоли, резекция 2 по 7 ребер, верхняя лобэктомия слева, пластика дефекта синтетической пластиной и перемещенным торакодорзальным лоскутом. Длительность операции 7 ч, учтенная кровопотеря 4,2 л (массивная кровопотеря).

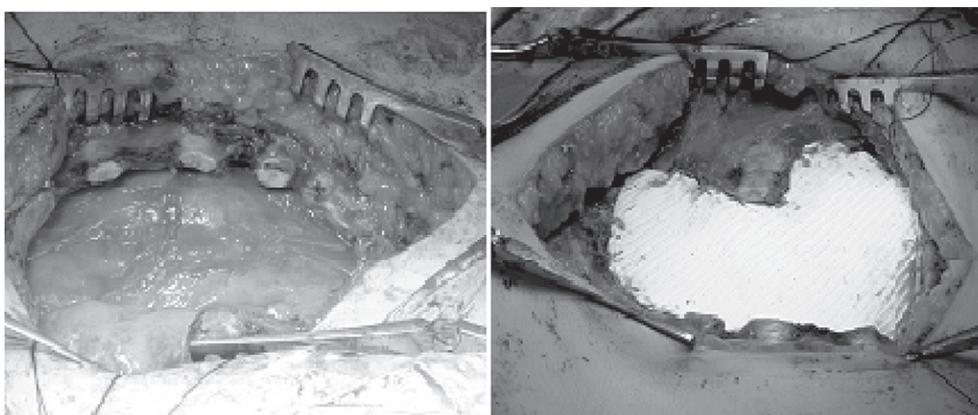
**Методика анестезии.** Проводилась сбалансированная многокомпонентная анестезия с эпидуральной анальгезией. После интубации трахеи, постановки эпидурального катетера введен морфин 6 мг с 0,9% раствором натрия хлорида 6,0 мл. Поддержание анестезии постоянной инфузией пропофола со скоростью 6–4 мг/кг/ч. Больная после операции переведена в палату реанимации на продленную вентиляцию легких по тяжести состояния. В ближайший послеоперационный период не было необходимости во введении наркотических анальгетиков. В данной ситуации, когда имеет место массивная кровопотеря (в объеме 1 ОЦК), применение эпидурального морфина в качестве основного анальгетического компонента во время операции имеет свои преимущества перед местным анестетиком, который может снизить артериальное давление, что крайне нежелательно в данной ситуации. Эпидуральное применение морфина не приводит к снижению артериального давления.

**Пациентка Б., 16 лет.** Клинический диагноз: злокачественная шваннома средостения. Проведена операция в объеме резекция грудины с удалением опухоли, пластика синтетической пластиной Gortex, проленовой сеткой с цементом и перемещенным лоскутом *m. pectoralis major* (рис. 10, 11).

Операция проводилась в условиях общей сбалансированной анестезии с эпидуральной анальгезией морфином. Длительность анестезии 5,5 ч. В эпидуральное пространство было введено 7 мг морфина гидрохлорида 1% (0,1 мг/кг), разведенного в 8 мл физиологического раствора натрия хлорида. Перед разрезом кожи дополнительно введен фентанил (0,15 мг) в/в. Операция протекала со стабильной гемодинамикой на всех основных этапах.



*Рис. 10.* Компьютерная томография грудной клетки пациентки 16 лет, объем опухолевого поражения отмечен замкнутой белой линией  
*Picture 10.* Computed tomography of the chest of 16 years old patient, the tumor is marked by closed white line



*Рис. 11.* Этапы операции у пациентки Б.: резекция грудины с удалением опухоли, пластика синтетической пластиной Gortex, проленовой сеткой с цементом  
*Picture 11.* Stages of surgery in patient B.: resection of sternum with removal of tumor, plastic with synthetic Gortex plate, prolene mesh with cement

Отмечалось повышение ЧСС на этапе выделения опухоли и резекции грудины, что связано с работой хирургов в перикардиальной области и неизбежным механическим воздействием на сердце и крупные сосуды. Кровопотеря (учтенная) составила 450 мл, что составило 13% должного ОЦК. По окончании операции пациентка находилась на продленной ВВЛ через оротрахеальную трубку в течение 18 ч (в связи с тяжестью и объемом оперативного вмешательства, двусторонним пневмотораксом). Через 24 ч после первого введения повторно ввели 5 мг морфина гидрохлорида 1% в эпидуральное пространство (через оставленный катетер), и больная была экстубирована без технических сложностей. В течение 1-х сут после операции показатели гемодинамики оставались стабильными. Депрессии дыхания и гемодинамики, тошноты и рвоты, а также кожного зуда не отмечено. На

3-и сут больная была переведена в хирургическое отделение.

На данном примере видно, что за 2 сут, включающих высокотравматичную операцию, 18 ч эндотрахеальной ИВЛ и 1-е послеоперационные сут, больная получила всего 13 мг морфина, введенного эпидурально, и 0,35 мг фентанила, введенного в/в на индукцию в наркоз и интубацию. Более того, на фоне анальгезии морфином больная восстановила эффективное самостоятельное дыхание и была экстубирована.

**Пациент П., 15 лет.** С диагнозом остеосаркома правой плечевой кости. Состояние после полихимиотерапии. Прогрессирование.

Проведена межлопаточно-грудная ампутация справа: удаление верхней конечности, удаление лопатки, резекция ключицы, резекция грудной стенки. Операция проводилась в условиях общей



Рис. 12. Внешний вид (до операции) пациента с остеосаркомой правой плечевой кости

Picture 12. Patient with right humerus osteosarcoma (before surgery)



Рис. 13. Внешний вид пациента после межлопаточно-грудной ампутации справа

Picture 13. Patient after right inter-scapular-pectoral amputation

сбалансированной многокомпонентной анестезии с эпидуральной анальгезией морфина в дозе 6 мг. Длительность операции 4 ч. Перед разрезом кожи дополнительно введен фентанил (0,15 мг) в/в. Кровопотеря (учтенная) составила 800 мл (24% ОЦК). По окончании операции больной был экстубирован в операционной и переведен в палату отделения реанимации. В течение первых сут после операции болевой синдром отсутствовал и введение анальгетиков не требовалось. Депрессии дыхания, тошноты, рвоты также не отмечалось. Данный пример показывает, что однократное введение морфина на люмбальном уровне обеспечивает выраженную и длительную анальгезию, достаточную для проведения операции в области плечевого пояса, верхней конечности, грудной стенки.

Из приказа комитета здравоохранения г. Москвы от 28.03.2000 № 129 «О медицинском применении наркотических анальгетиков – морфина и промедола для общей анестезии у детей в возрасте до 2 лет и старше» (вместе с инструкциями по медицинскому применению препаратов морфина гидрохлорида и промедола, утв. фармакологическим государственным комитетом Минздрава РФ 09.07.1998 № 8): «Для эпидурального введения используются дозы морфина гидрохлорида 0,05–0,1 мг/кг массы тела».

## Выводы

Предварительное эпидуральное введение опиоидов позволяет предотвратить индуцированную

операционной травмой сенситизацию ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга без моторной и вегетативной блокады.

### Положительные качества эпидуральной анальгезии с применением морфина у детей:

- Возможность охвата большой зоны антиноцицептивной блокады при операциях в детской онкологии, включая как торакальные, так и люмбальные сегменты спинного мозга, что позволяет одновременно выполнять комбинированные вмешательства, включая торакоабдоминальные.
- При прорастании опухоли позвоночного канала (на торакальном уровне при опухолях заднего средостения) и проведении этапа операции на позвоночнике целесообразно произвести дистанционную катетеризацию эпидурального пространства, максимально отступая от зоны поражения.
- При невозможности постановки эпидурального катетера на сегментарном уровне (например, при выраженных сколиозах позвоночника у детей) эпидуральная катетеризация на поясничном уровне с применением эпидурального морфина при высокотравматичных оперативных вмешательствах является альтернативной мерой.
- Отсутствие побочных явлений (отсроченное восстановление дыхания, кожный зуд) при эпидуральном введении в указанных дозировках морфина у детей свидетельствует о крайне низкой концентрации морфина в крови (требует лабораторного подтверждения).

**Финансирование.** Исследование не имело спонсорской поддержки.

**Конфликт интересов.** Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Грегори Дж., ред. *Анестезия в педиатрии*. 4-е изд., расширен. и доп. М.: Медицина, 2003; 1192.
2. Полушин Ю.С., ред. *Анестезиология и реаниматология. Руководство для врачей*. СПб: Элби-СПб; 2004. 720 с.
3. Cousins M.J., Bridenbaugh P.O., eds. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain. 2nd Ed.* Philadelphia: JB Lippincott; 1988.
4. Alien P.D., Wulman T., Concepcion M. et al. Epidural morphine provides postoperative pain relief in peripheral vascular and orthopedic surgical patients: a doseresponse study. *Anesth. Analg.* 1986; 65: 165.
5. Andersen H.B., Christensen C.B., Findiay J.W., Jansen J.A. Pharmacokinetics of epidural morphine and fentanyl in the goat, abstracted. *Pain.* 1984; 19: A564.
6. Gourlay G.K., Cherry D.A., Plummer J.L. Cephalad migration of morphine in CSF following lumbar epidural administration in patients with cancer pain: *Pain.* 1985; 23: 317.
7. McQuay H.J., Sullivan A.F. Intrathecal opioids, potency and lipophilicity. *Pain.* 1989; 36: 111.
8. Love W., Rathmeell J.P., Tarver J.M. Regional anesthesia for acute pain management. *Problems in Anesthesia.* 2000; 12: 3.
9. Sjöström S., Hartvig P., Persson M.P., Tamsen A. Pharmacokinetics of epidural morphine and meperidine in humans. *Anesthesiology.* 1987; 67: 877.
10. Tamsen A., Sjöström S., Hartvig P. CSF and plasma kinetics of morphine and meperidine after epidural administration. *Anesthesiology.* 1983; 59: A196.
11. Рафмелл Д.П., Нил Д.М., Вискоуми К.М. *Регионарная анестезия: Самое необходимое в анестезиологии. 3-е изд.* Пер. с англ. под общ. ред. А.П.Зильбера, В.В.Мальцева. М.: МЕДпресс-информ; 2013. 272 с.
12. Bromage P.R., Camporesi E. Epidural narcotics in volunteers. Sensitivity to pain and to carbon dioxide. *Pain.* 1980; 9: 145.
13. Lowborn C.D., McNitt J.D., Fibuch E.E. Epidural morphine with butorphanol for postoperative analgesia after cesarean delivery. *Anesth. Analg.* 1991; 72: 53.
14. Рёвер Н., Тиль Х. *Атлас по анестезиологии. 2-е изд., испр.* Пер. с нем. под общ. ред. проф. А.М.Овечкина. М.: МЕДпресс-информ, 2013; 384.
15. Ballantyne J.C., Loach A.B. Itching after epidural and spinal opiates. *Pain.* 1988; 33: 149.
16. Rosen K.R., Rosen D.A. Caudal epidural morphine for control of pain following open heart surgery in children. *Anesthesiology.* 1989 Mar; 70 (3): 418–21.
17. Fromme G.A., Steidi L.J. Comparison of lumbar and thoracic epidural morphine for relief of postthoracotomy pain. *Anesth. Analg.* 1985 Apr; 64 (4): 454–5.
18. Sullivan S.P., Cherry D.A. Pain from an invasive facial tumor relieved by lumbar epidural morphine. *Anesth. Analg.* 1987; 66: 777.
19. Lundblad M., Lönnqvist P.A. Adjunct analgesic drugs to local anaesthetics for neuroaxial blocks in children. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2016 October; 29 (5): 626–31.
20. Матинян Н.В., Салтанов А.И. Сбалансированная регионарная анестезия на основе нейроаксиальных блокад в детской онкохирургии. *Вестник интенсивной терапии.* 2015; 4: 62–73.

#### REFERENCES

1. Gregory G., ed. *Anesthesia in pediatrics*. 4th ed. M.: Meditsina, 2003. (in Russian)
2. Polushin Yu.S., ed. *Anesthesiology and resuscitation. Manual for physicians*. Saint Petersburg: 2004. (in Russian)
3. Cousins M.J., Bridenbaugh P.O., eds. *Neural Blockade in Clinical Anesthesia and Management of Pain*. 2nd ed., Philadelphia: JB Lippincott; 1988.
4. Alien P.D., Wulman T., Concepcion M. et al. Epidural morphine provides postoperative pain relief in peripheral vascular and orthopedic surgical patients: a doseresponse study. *Anesth. Analg.* 1986; 65:165.
5. Andersen H.B., Christensen C.B., Findiay J.W., Jansen J.A. Pharmacokinetics of epidural morphine and fentanyl in the goat, abstracted. *Pain.* 1984; 19:A564.
6. Gourlay G.K., Cherry D.A., Plummer J.L. Cephalad migration of morphine in CSF following lumbar epidural administration in patients with cancer pain: *Pain.* 1985; 23: 317.
7. McQuay H.J., Sullivan A.F. Intrathecal opioids, potency and lipophilicity. *Pain.* 1989; 36: 111.
8. Love W., Rathmeell J.P., Tarver J.M. Regional anesthesia for acute pain management. *Problems in Anesthesia.* 2000; 12: 3.
9. Sjöström S., Hartvig P., Persson M.P., Tamsen A. Pharmacokinetics of epidural morphine and meperidine in humans. *Anesthesiology.* 1987; 67: 877.
10. Tamsen A., Sjöström S., Hartvig P. CSF and plasma kinetics of morphine and meperidine after epidural administration. *Anesthesiology.* 1983; 59: A196.
11. Rathmell J.P., Neak J.M., Viscomi C.M. *Regional Anesthesia. The Requisites in Anesthesiology.* 3rd ed. M.: MEDpress-inform; 2013. (in Russian)
12. Bromage P.R., Camporesi E. Epidural narcotics in volunteers. Sensitivity to pain and to carbon dioxide. *Pain.* 1980; 9: 145.
13. Lowborn C.D., McNitt J.D., Fibuch E.E. Epidural morphine with butorphanol for postoperative analgesia after cesarean delivery. *Anesth. Analg.* 1991; 72: 53.
14. Roewer N., Thiel H., eds. *Atlas on anesthesiology.* 2nd ed. M.: MEDpress-inform; 2013. (in Russian)
15. Ballantyne J.C., Loach A.B. Itching after epidural and spinal opiates. *Pain.* 1988; 33: 149.
16. Rosen K.R., Rosen D.A. Caudal epidural morphine for control of pain following open heart surgery in children. *Anesthesiology.* 1989; 70 (3): 418–21.
17. Fromme G.A., Steidi L.J. Comparison of lumbar and thoracic epidural morphine for relief of postthoracotomy pain. *Anesth. Analg.* 1985; 64 (4): 454–5.
18. Sullivan S.P., Cherry D.A. Pain from an invasive facial tumor relieved by lumbar epidural morphine. *Anesth. Analg.* 1987; 66: 777.
19. Lundblad M., Lönnqvist P.A. Adjunct analgesic drugs to local anaesthetics for neuroaxial blocks in children. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2016; 29 (5): 626–31.
20. Ovechkin A.M., Politov M.E. Postoperative analgesia from the point of view of evidence-based medicine. *Vestnik intensivnoy terapii.* 2016; 2: 51–60. (in Russian)

Поступила 02.08.17  
Принята к печати 16.08.17