

На правах рукописи

СМИРНОВА ОЛЬГА ВЯЧЕСЛАВОВНА

**ПРОФИЛАКТИКА И ЛЕЧЕНИЕ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ
ЭКСТИРПАЦИИ МАТКИ**

14.01.20 - Анестезиология и реаниматология (медицинские науки)

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Москва, 2020

Работа выполнена в Государственном бюджетном учреждении здравоохранения города Москвы «Научно-исследовательский институт скорой помощи им. Н.В. Склифосовского Департамента здравоохранения города Москвы»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор
доктор медицинских наук

Тимербаев Владимир Хамидович
Реброва Ольга Юрьевна

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор **Овезов Алексей Мурадович**,
Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области
«Московский областной научно-исследовательский клинический институт им.
М. Ф. Владимирского», руководитель отделения анестезиологии, кафедра
анестезиологии и реаниматологии факультета усовершенствования врачей,
заведующий

доктор медицинских наук, профессор **Бутров Андрей Валерьевич**,
Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования «Российский университет дружбы народов»
Министерства науки и высшего образования Российской Федерации, кафедра
анестезиологии и реаниматологии с курсом медицинской реабилитации
Медицинского института, профессор кафедры.

Ведущая организация:

Федеральное государственное автономное образовательное учреждение
высшего образования Первый Московский государственный медицинский
университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской
Федерации (Сеченовский Университет)

Защита состоится «__» _____ 2020 г. в __ часов на заседании объединенного
диссертационного совета Д 999.223.02 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И.
Пирогова, ГБУЗ города Москвы «НИИСП им. Н.В. Склифосовского ДЗМ» по
адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова
Минздрава России по адресу: 117997, г. Москва, ул. Островитянова, 1 и на
сайте организации www.rsmu.ru.

Автореферат разослан «_____» _____ 2020 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
кандидат медицинских наук, доцент



Сиротин Иван Владимирович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Адекватное послеоперационное обезболивание является одним из необходимых условий скорейшего возвращения пациента к повседневной активности после хирургического вмешательства.

Как известно, боль во время и после хирургического вмешательства обусловлена активацией ноцицепторов в тканях вследствие их повреждения. Ноцицептивная боль после операций на органах брюшной полости складывается из двух компонентов: висцерального и соматического. Висцеральная боль при экстирпации матки возникает вследствие активации ноцицепторов вегетативных нервных волокон параметрия, верхней части влагалища и висцеральной брюшины, в то время как соматическая боль обусловлена стимуляцией нижних грудных и верхних поясничных нервов, иннервирующих кожу, мягкие ткани, фасции и мышцы. Висцеральная боль доминирует на протяжении первых 48 часов после экстирпации матки, а соматическая выходит на первый план спустя 48-72 часа, что, вероятно, обусловлено более быстрым заживлением брюшины по сравнению с кожей и мягкими тканями (Leung C., 2000). Нейропатический компонент острой послеоперационной боли обусловлен непосредственным повреждением нервов, находящихся в зоне разреза. Длительно существующая афферентная импульсация в результате раздражения периферических болевых рецепторов, как и повреждение нервных волокон, приводят к развитию процессов гипервозбудимости нейронов задних рогов спинного мозга (центральной сенситизации), возникновению вторичной гипералгезии и хронизации болевого синдрома [Leung C., 2000]. Таким образом, после обширных гинекологических вмешательств может возникнуть проблема не только острой послеоперационной боли, но и последующей ее хронизации. По данным различных авторов, частота развития хронического болевого синдрома у женщин после экстирпации матки варьирует от 5% до 32% [Brandsborg B., 2008; Akkaya T., 2009; Brandsborg B., 2007].

В настоящее время общепризнано, что лечение острого болевого синдрома средней и высокой интенсивности после обширных операций в брюшной полости (в том числе и экстирпации матки), должно осуществляться на основе мультимодального подхода. Это подразумевает использование комбинации неопиоидных и опиоидных анальгетиков, применение различных регионарных и немедикаментозных методик [White P.F., 2005; Kehlet H., 1993]. Одновременное назначение препаратов с различными механизмами действия позволяет снизить их дозировки и, соответственно, побочные эффекты каждого

из них, улучшить качество обезболивания, способствует ранней реабилитации пациентов [Kehlet H., 1993; Marret E., 2005]. Но, несмотря на внедрение в практику мультимодального обезболивания, качество послеоперационного обезболивания остается неудовлетворительным (Wu C.L., 2011). При планировании послеоперационного обезболивания пациенток после экстирпации матки часто не учитываются психо-эмоциональное состояние пациентов перед операцией и их индивидуальная чувствительность к боли. В то же время известно, что повышенный уровень тревожности, наличие депрессии могут приводить к увеличению интенсивности послеоперационной боли и требовать более агрессивной тактики обезболивания [Kain Z.N., 2000].

До сих пор не определена предпочтительная методика обезболивания пациенток после экстирпации матки, которая соответствовала бы следующим требованиям: эффективное купирование статической и динамической боли после операции, минимизация побочных эффектов анальгетиков, возможность ранней реабилитации больных в рамках концепции хирургии быстрого восстановления, профилактика хронизации послеоперационной боли. Не существует единственного оптимального метода анальгезии, который подходит всем пациенткам без исключения. Следовательно, проблема профилактики и лечения острого и хронического болевого синдрома у больных после экстирпации матки сохраняет высокую актуальность, что и привело к появлению данного исследования.

Цель исследования

Построение формализованного алгоритма выбора схемы обезболивания у пациенток с острым болевым синдромом, перенесших операцию экстирпации матки.

Задачи исследования

1. Исследовать особенности острого и хронического болевого синдрома у пациенток после гистерэктомии.
2. Оценить эффективность обезболивания, применяемого в повседневной практике у пациенток, перенесших экстирпацию матки.
3. С применением методов математического моделирования выявить комплекс предикторов выраженности острой послеоперационной боли у пациенток после экстирпации матки.
4. Определить комплекс предикторов вероятности развития хронической боли у оперированных пациенток в отдаленном периоде.
5. Изучить эффективность и безопасность различных методов обезболивания у пациенток, перенесших гистерэктомию, для построения алгоритма выбора оптимального метода послеоперационного обезболивания.

Научная новизна исследования

Изучена эффективность и безопасность схем мультимодального обезболивания пациенток, перенесших гистерэктомию. Выявлен комплекс факторов прогноза умеренной и сильной острой послеоперационной боли, хронического болевого синдрома у пациенток после экстирпации матки. Впервые определена степень влияния таких факторов риска на исход оперативного лечения, а на их основе предложен индивидуальный подход к организации послеоперационного обезболивания. Создан формализованный алгоритм действий для обеспечения эффективного послеоперационного обезболивания у пациенток, перенесших операцию экстирпации матки.

Практическая значимость результатов исследования

Разработан современный комплекс мер для повышения эффективности послеоперационного обезболивания у пациенток, которым предполагается экстирпация матки.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа выполнена на основании проспективного исследования: были обследованы 100 женщин, которым выполнялась экстирпация матки. При подготовке к операции изучались возможные факторы прогноза интенсивного болевого синдрома: социо-демографические (возраст, масса тела, курение, уровень образования); болевой анамнез (наличие и интенсивность боли до операции по 100 мм визуальной аналоговой шкале (ВАШ)); болевой порог и толерантность к боли; результаты тестов Спилбергера-Ханина (степень тревожности) и Бэка (степень депрессии). Женщины оценивали ожидаемую интенсивность послеоперационной боли по 100 мм ВАШ. Интенсивность послеоперационной боли оценивали в покое и при движении по 100 мм ВАШ, также фиксировали количество потребленного морфина, нежелательные явления, связанные с обезболиванием. Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США).

Положения, выносимые на защиту

1. Интенсивность статического и динамического болевого синдрома максимальна в первые сутки после экстирпации матки. Через 4-6 месяцев после экстирпации матки у 16% женщин сохраняется болевой синдром, связанный с операцией.
2. Рутинно применяемое обезболивание по требованию не позволяет адекватно купировать как статический, так и динамический болевой синдром после

экстирпации матки.

3. Применение мультимодальной схемы послеоперационного обезболивания с введением кетопрофена, парацетамола, морфина, а также дополнительное введение нефопама, или выполнение блокады нервов в поперечном пространстве живота или эпидуральной анальгезии приводят к значимому снижению интенсивности послеоперационной боли по сравнению с обезболиванием «по требованию».
4. Математическая модель, использующая определенные факторы (анамнестические, клинические), позволяет прогнозировать возникновение боли умеренной и высокой интенсивности после экстирпации матки, а также развитие хронического болевого синдрома.
5. Построение математических моделей прогнозирования, основанных на учете факторов прогноза развития умеренной и сильной послеоперационной боли, а также развития хронического болевого синдрома, позволило разработать алгоритм выбора методики послеоперационного обезболивания и дальнейшего ведения пациенток для достижения адекватной анальгезии.

Степень достоверности результатов исследования

Научные результаты выполненной работы обладают высокой степенью достоверности, что обеспечивается примененными методами статистического анализа данных в соответствии с поставленными задачами.

Внедрение результатов в практику

Основные теоретические и прикладные аспекты работы применяются в практике отделения анестезиологии-реанимации №1 НИИ СП им. Н.В. Склифосовского и отделения анестезиологии ГБУЗ ГКБ №52 ДЗМ. Результаты исследования включены в программу послеоперационного обезболивания пациенток, перенесших экстирпацию матки.

Апробация работы

Основные материалы исследования представлены на XI научно-практической конференции «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии», Москва, 27 июня 2013 года; заседании Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов 18 июня 2013 года; 4-м международном симпозиуме «Pain in the Baltics», 29-30 ноября 2013 года Таллин; заседании Московского научного общества анестезиологов и реаниматологов, 16 апреля 2014 года; международном конгрессе «Euroanaesthesia-2015», Берлин, Германия, 1 июня 2015 года; научно-практической конференции с международным участием «Боль. Проблемы и

решения» 20 октября 2015, Москва; XV съезде федерации анестезиологов и реаниматологов, Москва, 17-20 сентября, 2016; на заседании проблемно-плановой комиссии №7 «Реаниматология, анестезиология и интенсивная терапия», 16 марта 2017 года.

Апробация диссертационной работы проведена на заседании проблемно-плановой комиссии №7 (реаниматология, анестезиология и интенсивная терапия) с приглашением сотрудников отделений: анестезиологии и реанимации №1, отделения острых гинекологических заболеваний, отделения ультразвуковых методов исследования НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, Москва (протокол №1 от 18.01.2019).

Публикации

Основное содержание диссертационного исследования отражено в 19 печатных работах в виде статей и тезисов в журналах, в том числе 5 статей в журналах, рекомендуемых ВАК Министерства образования и науки РФ для публикации результатов диссертационных исследований.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав, которые содержат описание материалов и методов исследования, полученных результатов и их обсуждения, выводов, рекомендаций в практику и списка литературы. Иллюстрированный материал представлен в виде 28 таблиц и 10 рисунков. Библиография содержит 163 источника литературы.

Личный вклад автора

Автору принадлежит реализация исследования на всех этапах: планирования, сбора научного материала, статистической обработки, анализа и интерпретации полученных данных. Автором лично проведены научное обоснование, разработка, освоение и внедрение методик обезболивания. Автор в полном объеме владеет использованными в диссертационной работе методиками обезболивания, принимал непосредственное участие в проведении анестезии и послеоперационного обезболивания у большинства пациентов, включенных в исследование.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Клиническая характеристика больных и методов исследования

Работа основана на анализе лечения 100 пациенток, которым в НИИ СП им. Н.В. Склифосовского в 2010-2016 гг. была выполнена плановая экстирпация матки.

Сформированы 5 групп по 20 пациенток в каждой согласно назначенному методу послеоперационного обезболивания: группа К (n=20) – обезболивание «по требованию» (рутинно применяемый метод). В группе М (n=20) и во всех остальных группах использовалось плановое введение кетопрофена и парацетамола, а также морфина по требованию. В группе МН (n=20) – дополнительно применялся нефопам; в группе Б (n=20) - выполнение билатеральной БППЖ; в группа ЭА (n=20) - продленная эпидуральная анальгезия в течение 1-х и 2-х суток после операции.

В группе К непосредственно перед окончанием операции пациенткам внутривенно вводились кетопрофен в дозе 100 мг и парацетамол в дозе 1 г, далее в течение первых суток после операции в условиях палаты интенсивной терапии и, начиная со 2-х суток, в условиях гинекологического отделения обезболивание проводили «по требованию».

В группах М, МН и Б пациентки получали 100 мг кетопрофена внутривенно на этапе ушивания раны и еще 100 мг внутримышечно через 12 часов. На вторые и третьи сутки после операции женщинам назначали внутримышечно суммарно 200 мг кетопрофена (100 мг каждые 12 часов) и дополнительно внутривенно капельно парацетамол в дозе 1 г каждые 6 часов. В группе ЭА парацетамол назначали только на третьи сутки после операции в дозе 1 г каждые 6 часов, а кетопрофен вводили по схеме, приведенной выше.

В группе МН, кроме описанных выше препаратов, за 30 минут до окончания операции пациенткам внутривенно капельно вводили 20 мг нефопама, разведенного в 200 мл 0,9% раствора хлорида натрия. Далее через шприцевой дозатор продолжали внутривенное введение этого препарата в дозе 80 мг в течение первых суток после операции.

В группе Б после индукции анестезии и интубации трахеи пациенткам выполняли билатеральную блокаду нервов в поперечном пространстве живота. Блокада выполнялась латеральным доступом при помощи динамической УЗИ-навигации. После выполнения аспирационной пробы (для исключения внутрисосудистого введения) в указанное пространство с каждой стороны вводили 15-20 мл 0,5% раствора бупивакаина с адреналином из расчета максимально допустимой разовой дозы этого местного анестетика – 3 мг/кг.

В группе ЭА пациенткам непосредственно перед индукцией анестезии устанавливали эпидуральный катетер на уровне Th10-11 или Th11-12, продвигая в эпидуральном пространстве краниально на 5 см. До начала анестезии в эпидуральный катетер вводили 7 мл 0,2% раствора ропивакаина. После индукции анестезии начинали непрерывное эпидуральное введение раствора, содержащего ропивакаин в концентрации 2 мг/мл, фентанил в концентрации 2 мкг/мл, адреналин в концентрации 2 мкг/мл со скоростью от 4 до 6 мл/час через эластомерную помпу. Эпидуральную инфузию продолжали в течение 2 суток после операции, затем эпидуральный катетер удаляли.

В группах М, МН, Б и ЭА при недостаточном анальгетическом эффекте проводимой терапии в течение первых суток женщинам внутривенно вводили морфин по методу контролируемого пациентом обезболивания (КПО) со следующими параметрами: контролируемый пациентом болюс - 1-1,5 мг, «закрытый» промежуток – 7-10 минут, 4-х часовой лимит – 40 мг, отсутствие постоянной инфузии. В период исследования регистрировалось время первого требования морфина после окончания операции, которое фиксировали при первом нажатии пациенткой кнопки пульта аппарата КПО. По истечении первых суток после операции подсчитывали количество потребленного морфина в миллиграммах.

Интенсивность болевого синдрома оценивали в покое и при движении по 100 мм ВАШ. Интенсивность боли в покое от 0 до 30 мм ВАШ считалась слабой, более 30 мм ВАШ – умеренной и сильной. При движении слабой интенсивность боли считалась при значениях от 0 до 40 мм ВАШ, а выше 40 мм – умеренной и сильной. Оценку проводили после окончания операции каждые 2 часа в течение 12 часов и высчитывали медианы за 1 сутки, на 2, 3, 4, 5, 6 и 7 сутки после операции интенсивность боли оценивали один раз в день. Адекватным обезболиванием считалось, если медиана распределения находилась в диапазоне 0-30 мм ВАШ для измерений в покое, 0-40 мм ВАШ – для измерений при движении. Учитывалось наличие побочных эффектов, связанных с проводимым обезболиванием, и степень их выраженности.

В группах М, МН, Б и ЭА через 24 и 48 часов после операции при помощи нити Вон-Фрея проводили оценку площади зоны кожной гиперальгезии вокруг послеоперационной раны и рассчитывали отношение площади зоны кожной гиперальгезии к длине раны.

В качестве точки контроля для определения возможных предикторов была выбрана интенсивность послеоперационной боли при движении в первые 2 часа после операции как точка, максимально близкая к времени возникновения хирургической травмы, но связанная с движением и отражающая динамическую боль, которая сложнее поддается коррекции. При

этом интенсивность боли 40 и менее мм ВАШ считалась слабой, а более 40 мм ВАШ – умеренной и сильной болью. При попарном сравнении первым этапом проводилось сравнение группы К (обезболивание «по требованию») с группой М («стандартное» системное обезболивание), а затем группы М, МН, Б и ЭА сравнивались между собой.

Через 5-7 месяцев после операции проводился телефонный опрос пациенток для выявления развития хронического болевого синдрома, связанного с оперативным вмешательством. Фиксировали наличие боли в области таза и низа живота, характер болевого синдрома, частоту возникновения боли, ее среднюю и максимальную величины, нарушение сна, связанное с болевым синдромом, частоту приема анальгетиков, влияние боли на качество жизни.

Статистическая обработка результатов исследования

Статистический анализ данных проводился с помощью пакета программы Statistica 10 (StatSoft, Inc., США). Описательная статистика количественных признаков представлена медианами и квартилями в формате Me (LQ; UQ). Качественные признаки представлены в виде абсолютных и относительных частот их значений. Сравнение групп проводилось с применением методов Манна-Уитни, ANOVA Краскела-Уоллиса, двустороннего точного критерия Фишера и теста χ^2 . Для описания связи признаков применяли ранговую корреляцию по Спирмену. Пропущенные значения интенсивности боли (менее 10% по каждой из переменных) заменялись медианами за сутки для каждой группы.

Строили две прогностические многомерные модели: вероятности острой динамической боли через 2 часа после операции и вероятности хронической боли через 5-7 месяцев после операции. Работоспособность моделей оценивали по точечным и интервальным оценкам показателей эффективности прогноза (95% ДИ, рассчитанные по методу Клоппера-Пирсона). Это диагностическая чувствительность (ДЧ), диагностическая специфичность (ДС), прогностическая ценность положительного результата (ПЦПР), прогностическая ценность отрицательного результата (ПЦОР).

Пороговый уровень статистической значимости принят равным 0,05.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Особенности острого и хронического болевого синдрома у пациенток после экстирпации матки

Интенсивность болевого синдрома у пациенток, перенесших экстирпацию матки, в покое была максимальной на протяжении 1-х суток после операции (30 (10; 53) мм ВАШ). Боль локализовалась в области нижних отделов живота и малого таза, носила тянущий характер. Уже начиная с вторых послеоперационных суток боль уменьшалась и становилась менее 30 мм ВАШ (13 (0;35) мм), в последующем продолжая снижаться и достигая минимальных значений к 6 суткам после операции (5 (0;10) мм). Максимальные значения динамической боли также приходятся на первые сутки после операции (46 (20;66) мм), но снижение интенсивности послеоперационной боли при движении до значений менее 40 мм ВАШ начинается лишь с 4-х суток после операции (35(20;50) мм), достигая минимума к 7-м послеоперационным суткам (10(5;20) мм). У 14 (16%) пациенток из 83 развился хронический болевой синдром после экстирпации матки. С 17 женщинами связаться не удалось. При сравнении групп пациенток с различными видами послеоперационного обезболивания не было выявлено статистически значимых различий в частоте возникновения у них хронической боли.

Оценка эффективности и безопасности различных методов обезболивания у пациенток, перенесших экстирпацию матки

Исследования показали, что интенсивность статической послеоперационной боли была статистически значимо выше в группе К по сравнению с группами М, МН, Б и ЭА на протяжении всех 7-ми суток после операции. Интенсивность динамической боли в группе К по сравнению с группами М, МН, Б и ЭА была статистически значимо выше в 1-е, 2-е и 3-и сутки после операции. Начиная с 4-х суток, различия этих групп по интенсивности боли при движении становятся статистически незначимыми.

Интенсивность болевого синдрома при движении была статистически значимо ниже в группе ЭА по сравнению со всеми группами на протяжении 1-х суток после операции. При дальнейшем наблюдении интенсивность боли между группами не различалась, за исключением группы К, в которой боль была интенсивней до 3-х послеоперационных суток. Между группами Б и М, МН статистически значимых различий в интенсивности болевого синдрома во всех точках контроля найдено не было (Таблица 1).

Таблица 1 - Интенсивность болевого синдрома в исследуемых группах, мм ВАШ, Me (LQ; UQ)

	Группа К (n=20)	Группа М (n=20)	Группа МН (n=20)	Группа Б (n=20)	Группа ЭА (n=20)	р, тест Краске ла- Уоллис а
1 сутки, покой, движен ие	58,8 (50;65) 67,5 (60;72,5)	28,8(16,3;50) 53,8 (35; 60)	25(13,8;50) 41,3(30;68, 8)	30(15;41,3) 47,5(28,8; 65)	0(0; 7,5) 6,3(0;23,8)	<0,001 <0,001
2 сутки, покой, движен ие	50 (35;60) 60 (45;70)	0 (0; 27,5) 40(27,5;52,5)	7,5(0;27,5) 37,5(20;57, 5)	17,5 (0; 30) 50 (25; 60)	0(0;10) 25(10;35)	<0,001 <0,001
3 сутки, покой, движен ие	42,5 (35;50) 50 (42,5;60)	10 (0;30) 42,5(22,5;60)	10(0;32,5) 45(17,5;62, 5)	12,5(2,5;2 2,5) 37,5(25;65)	2,5(0;17,5) 20(10;32, 5)	<0,001 0,019
4 сутки, покой, движен ие	30 (20; 40) 40 (30;50)	5(0;20) 32,5(17,5;55)	10(0;25) 30(20;45)	10(0;30) 40(20;60)	17,5(0;40) 25(17,5;5 0)	0,018 0,853
5 сутки, покой, движен ие	20 (10; 27,5) 27,5(17,5;3 7,5)	5(0;15) 27,5(10;47,5)	10(0;30) 20(10;45)	0(0;10) 20(10;45)	5(0;22,5) 17,5(10;2 5)	0,008 0,508
6 сутки, покой, движен ие	10 (7,5; 15) 15(15;20)	0(0;10) 15(10;45)	10(0;20) 15(10;20)	0(0;10) 10(7,5;20)	0(0;10) 10(7,5;25)	0,007 0,611
7 сутки, покой, движен ие	7,5 (5; 10) 12,5(10;15)	0 (0; 10) 15 (5; 30)	5(0;20) 15(5;20)	0(0;7,5) 10(0;20)	0 (0; 7,5) 10(0; 20)	0,037 0,240

Через 24 часа после операции площадь зон кожной гипералгезии была статистически значимо ниже в группах Б (1588 (618; 4319) мм²) и ЭА (1250 (250; 3325) мм²) по сравнению с группой М (6425 (3225; 9025) мм²), но не МН

(4125 (2100; 5963) мм²), что может быть связано с наличием антигиперальгетического действия нефопама. Через 48 часов после оперативного вмешательства площадь зон кожной гипералгезии была статистически значимо меньше в группе ЭА (1000 (400; 2725) мм²) по сравнению с группами М (5438 (3200; 10925) мм²) и МН (4700 (2000; 8650) мм²), но не с группой Б (2700 (500; 4625) мм²).

Количество морфина, полученное пациентками в течение первых суток после операции, было статистически значимо меньше в группе ЭА (7 (2;9) мг) по сравнению с группами М (38 (22; 50) мг), МН (24(19; 44) мг) и Б (29 (26; 49) мг), $p < 0,001$. Время первого требования анальгетика в группе ЭА (160 (55;570) мин) было больше, чем в группах М (7,5 (5; 20) мин), МН (52 (5; 82,5) мин) и Б (40 (7,5; 67,5) мин), $p < 0,001$, причем 5 пациенткам из 20 в группе ЭА дополнительное введение морфина не потребовалось.

При изучении нежелательных явления было выявлено, что в группе ЭА статистически значимо чаще, чем в группах М, МН и Б возникали рвота, гипотония, кожный зуд, что может быть обусловлено центральным действием фентанила, но реже – седация, сухость во рту. В группе МН статистически значимо чаще, чем в группах М, Б и ЭА развивались тахикардия, ощущения жара и повышенное потоотделение.

Факторы прогноза интенсивности послеоперационной боли

При анализе вероятных факторов прогноза интенсивности послеоперационной боли было выявлено, что среди пациенток, у которых развился умеренный и сильный послеоперационный болевой синдром, чаще наблюдалась боль в животе до операции, по сравнению с женщинами, у которых болевой синдром был слабой интенсивности. Различий по массе тела, возрасту, пристрастию к табакокурению, уровню образования и типу хирургического доступа найдено не было. Ни по одному из исследуемых психологических параметров пациентки со слабым или умеренным и сильным болевым синдромом не различались. У женщин, испытывающих умеренную и сильную послеоперационную динамическую боль, уровни болевого порога и толерантности к боли были статистически значимо ниже, чем у пациенток с динамической послеоперационной болью слабой интенсивности.

Для построения формализованного алгоритма выбора схемы обезболивания пациенток после экстирпации матки была построена математическая модель прогнозирования умеренной и сильной (>40 мм ВАШ), либо слабой (≤ 40 мм ВАШ) динамической боли через 2 часа после операции. В качестве набора предикторов использовались признаки, по которым исследуемые группы больных статистически значимо различались (наличие

боли в нижних отделах живота до операции, величина болевого порога и толерантность к боли), и признаки, которые могут являться возможными факторами прогноза умеренной или сильной динамической послеоперационной боли. К таковым относились ожидание боли (как наиболее просто регистрируемый психологический фактор прогноза) и хирургический доступ (как клинический фактор прогноза, непосредственно связанный с техникой операции).

Итоговая многофакторная логит-регрессионная модель вероятности развития умеренной или сильной динамической послеоперационной боли через 2 часа после операции представлена в таблице 2.

Таблица 2 - Параметры многофакторной логит-регрессионной модели для расчета вероятности умеренной и сильной динамической боли через 2 часа после операции (n=100)

Переменная	Коэффициент регрессии β	Стандартная ошибка	Критерий Вальда χ^2	p
Ожидание боли, мм ВАШ	0,005	0,009	0,324	0,569
Толерантность к боли, Н	-0,031	0,014	4,807	0,028
Наличие боли в животе до операции (да)	0,476	0,315	2,198	0,138
Хирургический доступ (срединный)	0,247	0,321	0,592	0,442
Наличие боли в животе до операции*срединный хирургический доступ	0,328	0,318	1,063	0,303
Константа	3,476	1,443	5,798	0,016

Вероятность возникновения умеренной и сильной динамической боли через 2 часа после проведения экстирпации матки может быть рассчитана по формуле: $P=1/(1+e^{-Y})$, где $Y=3,476+0,005*O-0,031*TB+0,476*Б+0,247*Д+0,328*Б*Д$, О – ожидание боли (мм ВАШ), ТБ – толерантность к боли (Н), Б – наличие боли до операции (да – «1», нет – «-1»), Д – хирургический доступ (срединный – «1», поперечный – «-1»).

В таблице 3 представлена матрица классификации логит-регрессионной модели при отрезной точке 60% (значительная боль прогнозируется при ее

рассчитанной вероятности $\geq 60\%$). Точечные и интервальные оценки показателей эффективности модели, рассчитанные по матрице классификации, составили: диагностическая чувствительность - $ДЧ = 59/(59+12) = 83\%$, 95% ДИ [74%;90%], диагностическая специфичность - $ДС = 12/(12+16) = 43\%$, 95% ДИ [34%;54%], прогностическая ценность положительного результата - $ПЦПР = 59/(59+16) = 79\%$, 95% ДИ [69%;86%], прогностическая ценность отрицательного результата: $ПЦОР = 12/(12+12) = 50\%$, 95% ДИ [39%; 60%].

Таблица 3 - Матрица классификации логит-регрессионной модели предикции умеренной и сильной динамической боли через 2 часа после операции.

		Наблюдаемые значения	
		Умеренная и сильная боль (n=71)	Слабая боль (n=28)
Результат прогнозирования	Умеренная и сильная боль (n=75)	59	16
	Слабая боль (n=24)	12	12

Данная модель реализована как калькулятор в MSExcel (Рисунок 1).

	A	B	C	D
1				
2		Умеренная и сильная динамическая боль через 2 часа после операции		
3				
4		Ожидание боли	20	
5		Толерантность к боли	100	
6		Боль в животе до операции (да - "1"; нет - "-1")	-1	
7		Доступ (срединный - "1"; поперечный - "-1")	-1	
8				
9				
10		Вероятность умеренной и сильной (более 40 мм ВЛШ) боли	52 %	
11				
12		Умеренная и сильная динамическая боль прогнозируется при вероятности $\geq 60\%$		
13				

Рисунок 1 - Программное средство для вычисления вероятности значительной динамической боли у женщин через 2 часа после экстирпации матки.

Факторы прогноза развития хронической послеоперационной боли

Итоговая многофакторная логит-регрессионная модель вероятности развития хронического болевого синдрома после экстирпации матки, включающая 7 факторов прогноза, представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Параметры многофакторной логит-регрессионной модели для расчета вероятности развития хронического болевого синдрома после экстирпации матки (n=83)

Переменная	Коэффициент регрессии β	Стандартная ошибка	Критерий Вальда χ^2	p
Степень депрессии (баллы)	0,166	0,071	5,380	0,020
Интенсивность статической боли, 2-е сутки, мм ВАШ	0,070	0,031	4,917	0,027
Интенсивность статической боли, 3-е сутки, мм ВАШ	-0,095	0,037	6,510	0,011
Интенсивность динамической боли 2-е сутки, мм ВАШ	0,052	0,031	2,845	0,092
Интенсивность динамической боли 3-е сутки, мм ВАШ	-0,018	0,026	0,451	0,502
Болевой порог, Н	-0,045	0,032	1,942	0,163
Наличие боли в животе до операции (да)	0,794	0,416	3,648	0,056
Константа	-2,984	1,824	2,676	0,102

Вероятность развития хронического болевого синдрома после проведения экстирпации матки может быть рассчитана по формуле: $P=1/(1+e^{-Y})$, где $Y= -2,984 + 0,166 \cdot Д + 0,070 \cdot СБ2 - 0,095 \cdot СБ3 + 0,052 \cdot ДБ2 - 0,018 \cdot ДБ3 - 0,045 \cdot БП +$

0,794*Б,Д – степень депрессии (баллы по шкале Бэка), СБ2 – интенсивность статической боли во 2-е сутки после операции (мм ВАШ), СБ3 - интенсивность статической боли в 3-е сутки после операции (мм ВАШ), ДБ2 - интенсивность динамической боли во 2-е сутки после операции (мм ВАШ), ДБ3 – интенсивность динамической боли в 3-е сутки после операции (мм ВАШ), БП – болевой порог (Н),Б – наличие боли до операции (да – «1», нет – «-1»).

Таблица 4 - Матрица классификации логит-регрессионной модели прогнозирования хронической боли после экстирпации матки

		Наблюдаемые значения	
		ХБС есть (n=14)	ХБС нет (n=69)
Результат прогнозирования	ХБС будет (n=10)	9	1
	ХБС не будет (n=73)	5	68

Данная модель реализована как калькулятор в MSExcel (Рисунок 3).

В таблице 4 представлена матрица классификации логит-регрессионной модели при отрезной точке 50%. Так, при рассчитанной вероятности развития хронического болевого синдрома менее 50%, прогноз считается отрицательным. А при равной или более 50% - положительным. Точечные и интервальные оценки показателей эффективности модели, рассчитанные по матрице классификации, составили: для диагностической чувствительности - $ДЧ = 9/(9+5) = 64\%$, 95% ДИ [53%;74%], диагностической специфичности - $ДС = 68/(68+1) = 99\%$, 95% ДИ [93%;100%], прогностической ценности положительного результата - $ПЦПР = 9/(9+1) = 90\%$, 95% ДИ [82%; 95%], прогностической ценности отрицательного результата: $ПЦОР = 68/(5+68) = 93\%$, 95% ДИ [85%; 97%].

А	В	С	Д	Е	Ф	Г
1						
2	Хроническая боль в животе после экстирпации матки					
3						
4	Степень депрессии (баллы)	12				
5	Статическая боль 2-е сутки, мм ВАШ	55				
6	Статическая боль 3-е сутки, мм ВАШ	40				
7	Динамическая боль, 2-е сутки, мм ВАШ	65				
8	Динамическая боль 3-е сутки, мм ВАШ	50				
9	Болевой порог, Н	72				
10	Боль до операции (да - "1", нет - "-1")	1				
11						
12	Вероятность развития хронического болевого синдрома	29%				
13						
14	Развитие хронического болевого синдрома прогнозируется при вероятности ≥50%					
15						

Рисунок 3 - Программное средство для вычисления вероятности развития хронической боли через 5-7 месяцев после экстирпации матки.

Формализованный алгоритм выбора схемы обезболивания у пациенток после экстирпации матки

С целью оптимизации послеоперационного обезболивания, а также профилактики развития хронической боли у пациенток после экстирпации матки, предложен следующий алгоритм:

1. Во время предоперационного осмотра
 - а) регистрируется наличие или отсутствие боли в животе до операции,
 - б) при помощи механического альгометра измеряются
 - i. болевой порог
 - ii. толерантность к боли,
 - в) по 100 мм ВАШ оценивается интенсивность ожидаемой пациенткой послеоперационной боли,
 - г) оценивается степень депрессии по шкале Бэка.
2. От оперирующего хирурга получается информация о типе хирургического доступа: срединный или поперечный.
3. С помощью математической модели, реализованной как калькулятор в MSExcel, по формуле рассчитывается вероятность развития умеренного и сильного послеоперационного болевого синдрома:

$$P=1/(1+e^{-Y})$$
, где $Y=3,476+0,005*O-0,031*TB+0,476*B+0,247*Д+0,328*Б*Д$, О – ожидание боли (мм ВАШ), ТБ – толерантность к боли (Н), Б – наличие боли до операции (да – «1», нет – «-1»), Д – хирургический доступ (срединный – «1», поперечный – «-1»).
4. При вероятности развития умеренного и сильного послеоперационного болевого синдрома более 60%, пациентке планируется проведение мультимодального послеоперационного обезболивания с применением НПВП, парацетамола, КПО морфином и ЭА. При вероятности развития умеренного и сильного болевого синдрома 60% и менее, пациентке планируется проведение мультимодального обезболивания с применением НПВП, парацетамола и КПО морфином.
5. В послеоперационном периоде на 2-е и 3-е сутки регистрируют интенсивность статической и динамической послеоперационной боли при помощи 100 мм ВАШ с целью прогнозирования развития ХБС после экстирпации матки.
6. На 7 сутки после операции с помощью математической модели, реализованной как калькулятор в MSExcel, по формуле

рассчитывается вероятность развития хронического болевого синдрома:

$P=1/(1+e^{-Y})$, где $Y = -2,984 + 0,166*Д + 0,070*СБ2 - 0,095*СБ3 + 0,052*ДБ2 - 0,018*ДБ3 - 0,045*БП + 0,794*Б$, Д – степень депрессии (баллы по шкале Бэка), СБ2 – интенсивность статической боли во 2-е сутки после операции (мм ВАШ), СБ3 – интенсивность статической боли в 3-е сутки после операции (мм ВАШ), ДБ2 – интенсивность динамической боли во 2-е сутки после операции (мм ВАШ), ДБ3 – интенсивность динамической боли в 3-е сутки после операции (мм ВАШ), БП – болевой порог (Н), Б – наличие боли до операции (да – «1», нет – «-1»).

7. При вероятности развития ХБС 50% и более необходим контрольный осмотр через 1 месяц после операции для решения вопроса о необходимости коррекции анальгетической терапии при сохранении болевого синдрома и возможном назначении адъювантов (антидепрессантов, антиконвульсантов). При вероятности менее 50% дополнительное наблюдение после операции не требуется.

Выводы

1. Интенсивность болевого синдрома у пациенток после экстирпации матки в покое была максимальна в 1-е сутки после операции (30 (10; 53) мм ВАШ), достигая минимальных значений к 6 послеоперационным суткам (5 (0;10) мм ВАШ). Максимальные значения интенсивности динамической боли приходились на первые сутки после операции (46 (20;66) мм ВАШ), достигая минимума к 7-м послеоперационным суткам (10 (5;20) мм ВАШ). Хронический болевой синдром после экстирпации матки развился у 14 (16%) пациенток. У всех пациенток боль слабой интенсивности локализовалась в нижних отделах живота, не требовала приема анальгетиков и не снижала качество жизни.
2. Обезболивание «по требованию», применяемое в рутинной практике у пациенток после экстирпации матки, не позволяет добиться адекватного купирования статической (интенсивность боли 30 и менее мм ВАШ) и динамической (интенсивность боли 40 и менее мм ВАШ) боли в течение первых трех суток после операции.
3. Комплекс факторов прогноза умеренной и сильной послеоперационной боли включает: наличие боли в животе до операции, ожидание интенсивной боли, снижение толерантности к боли и срединный хирургический доступ. При помощи математической модели,

использующей в качестве предикторов указанные факторы, с вероятностью 79% (95% ДИ [69%; 86%]) можно прогнозировать возникновение боли умеренной и высокой интенсивности после экстирпации матки.

4. Факторами прогноза развития хронического болевого синдрома являются: величина болевого порога, степень депрессии, интенсивность статической и динамической боли на 2-е и 3-е сутки после операции, наличие боли в животе до операции. При помощи математической модели, использующей в качестве предикторов указанные факторы, с вероятностью 93%, 95% ДИ [85%; 97%] можно прогнозировать развитие хронического болевого синдрома после экстирпации матки.

5. Применение схемы мультимодального обезболивания во всех исследованных вариантах приводит к статистически значимому снижению интенсивности статической и динамической боли в первые трое суток у пациенток после экстирпации матки по сравнению с рутинным обезболиванием «по требованию». Дополнительное применение эпидуральной анальгезии в схеме мультимодального обезболивания сопровождается лучшим обезболивающим эффектом только в первые сутки после операции в сравнении с дополнительным введением нефопама и выполнением блокады нервов в поперечном пространстве живота.

6. Построение математических моделей прогнозирования, основанных на учете факторов прогноза развития умеренной и сильной послеоперационной боли, а также развития хронического болевого синдрома, позволило разработать алгоритм выбора методики послеоперационного обезболивания и дальнейшего ведения пациенток для достижения адекватной анальгезии.

Рекомендации в практику

1. Применение послеоперационного обезболивания «по требованию» не должно проводиться пациенткам, перенесшим экстирпацию матки. Рекомендуется проведение «мультимодального» послеоперационного обезболивания с обязательным применением НПВП, парацетамола и опиодных анальгетиков.
2. На этапе предоперационного осмотра пациенток необходимо фиксировать следующие показатели: наличие или отсутствие боли в животе до операции, ожидаемую интенсивность боли (мм ВАШ), болевой

порог и толерантность к боли (Н), оценивать степень депрессии по опроснику Бэка, тип хирургического доступа.

3. С учетом указанных параметров желательно проводить расчет вероятности возникновения умеренной или сильной послеоперационной боли при помощи многофакторной модели, реализованной как калькулятор в формате Excel. При вероятности развития умеренного и сильного болевого синдрома 60% и более в дополнение к «мультимодальной» схеме обезболивания следует добавлять эпидуральную анальгезию.
4. В послеоперационном периоде на 2-е и 3-е сутки рекомендуется фиксировать интенсивность статической и динамической боли. Затем, с применением многофакторной модели, реализованной как калькулятор Excel, прогнозировать вероятность развития хронической послеоперационной боли. При вероятности развития ХБС 50% и более рекомендовать повторный осмотр через 1 месяц после операции для решения вопроса о необходимости коррекции анальгетической терапии.

Публикации по теме диссертации

1. Смирнова О.В. Болевой синдром и его предикторы у пациенток после экстирпации матки / Генов П.Г., Смирнова О.В., Тимербаев В.Х., Тихомирова Н.И. // Материалы XI научно-практической конференции «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии», 27-28 июня 2013 года, Москва. – С.36.
2. Смирнова О.В. Исследование анальгетической эффективности нефопама в раннем послеоперационном периоде / Смирнова О.В., Генов П.Г., Тимербаев В.Х. и др. // Материалы XI научно-практической конференции «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии», 27-28 июня 2013 года, Москва. – С.76.
3. Смирнова О.В. Предикторы интенсивности послеоперационной боли / Тимербаев В.Х., Генов П.Г., Смирнова О.В и др. // Материалы XI научно-практической конференции «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии», 27-28 июня 2013 года, Москва. – С.82.
4. Смирнова О.В. Эффективность и безопасность применения нефопама в раннем послеоперационном периоде у различных категорий больных / Тимербаев В.Х., Смирнова О.В., Генов П.Г. и др. // Материалы V международной конференции «Проблема безопасности в анестезиологии», 6-8 октября 2013 года, Москва. – С.126-127.
5. Смирнова О.В. Efficacy and safety of nefopam in early postoperative period in various categories of patients / Тимербаев В.Х., Смирнова О.В., Генов

- П.Г. и др.// Материалы международной конференции Pain in the Baltics IV, 29-30 ноября 2013 года, Таллин. – Электронное издание.
6. Смирнова О.В. Проблема обезболивания женщин после экстирпации матки (обзор литературы) / Тимербаев В.Х., Смирнова О.В., Генов П.Г. // **Вестник анестезиологии и реаниматологии**. М. – 2013. - №6. – С. 61-71.
 7. Смирнова О.В. Использование прессорной альгометрии для прогнозирования интенсивности послеоперационной боли и количества потребленного морфина / Генов П.Г., Смирнова О.В., Глущенко Н.С., Тимербаев В.Х. // Материалы XII научно-практической конференции «Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии», 26-27 июня 2014 года, Москва. – С.34-35.
 8. Смирнова О.В. Болевой синдром высокой интенсивности, сопровождающийся иррадиацией на переднюю поверхность бедра у пациентки после экстирпации матки (клиническое наблюдение) / Смирнова О.В., Генов П.Г., Гелашвили С.Т., Глущенко Н.С., Тимербаев В.Х., Дамиров М.М. // Регионарная анестезия и лечение острой боли. М. – 2014. - №1. – С.47-50.
 9. Смирнова О.В. Оценка обезболивания пациентов с использованием различных схем мультимодальной анальгезии после травматичных гинекологических операций / Тимербаев В.Х., Смирнова О.В., Генов П.Г., Олейникова О.Н., Реброва О.Ю. // **Анестезиология и реаниматология**. М. – 2014. - №2. – С.32-37.
 10. Смирнова О.В. Использование прессорной альгометрии для прогнозирования интенсивности послеоперационной боли и количества потребленного морфина / Генов П.Г., Смирнова О.В., Глущенко Н.С., Тимербаев В.Х., Реброва О.Ю. // **Анестезиология и реаниматология**. - 2015.-№1.-С.11-16.
 11. Смирнова О.В. Исследование анальгетической эффективности и безопасности блокады нервов в поперечном пространстве живота у пациенток, перенёсших экстирпацию матки / Тимербаев В.Х., Смирнова О.В., Генов П.Г. и др.// **Вестник анестезиологии и реаниматологии** – 2015 - №6 – С. 24-31.
 12. Смирнова О.В. Оптимизация послеоперационного обезболивания после обширных гинекологических операций / Смирнова О.В., Генов П.Г., Тимербаев В.Х., Дамиров М.М. // Безопасность больного в анестезиологии и реаниматологии: тезисы докл. XIII науч.-практ. конф. с междунар. уч., г. Москва, 24-25 июня 2015г.- М., 2015.- С.29-30.
 13. Смирнова О.В. Прогнозирование интенсивности послеоперационной боли и потребности в опиоидных анальгетиках с помощью прессорной

- альгометрии / Генов П.Г., Смирнова О.В., Глущенко Н.С. и др.// Боль. Проблемы и решения: материалы науч.-практ. конф. с междунар. уч., г. Москва, 20 октября 2015 г.- М.: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2015.- (Труды ин-та, Т.235).-С.16
14. Smirnova O. Prediction of postoperative pain and morphine consumption in patients by preoperative pressure pain assessment before elective surgery / Genov P., Smirnova O., Gluschenko N. et al // Euroanaesthesia 2015: the European Anaesthesiology Congress, Berlin, Germany, 30 may-2 june 2015 // Eur. J. Anaesthesiol.-2015.- Vol. 32, Suppl. 53.- 9AP6-9.
 - 15.Смирнова О.В. Сравнение эффективности и безопасности мультимодальной схемы обезболивания с применением блокады нервов в поперечном пространстве живота и эпидуральной анальгезии у пациенток, перенесших экстирпацию матки / Смирнова О. В., Генов П.Г., В.Х. Тимербаев и др.// XV съезд федерации анестезиологов и реаниматологов, Москва, 17-20 сентября 2016. Сборник тезисов. - С. 549-550.
 - 16.Смирнова О.В. Алгоритм выбора схемы послеоперационного обезболивания у пациенток, перенесших экстирпацию матки / Смирнова О.В., Генов П.Г., Тимербаев В.Х., Реброва О.Ю. // Материалы III московского городского съезда анестезиологов и реаниматологов «Междисциплинарный подход в анестезиологии и реаниматологии», Москва, 26-27 апреля 2018. – С. 63.
 - 17.Смирнова О.В. Эффективность и безопасность применения различных схем обезболивания у пациенток после экстирпации матки / Смирнова О.В. // Материалы 1-й научно-практической конференции молодых специалистов учреждений здравоохранения ДЗ г. Москвы «Актуальные вопросы неотложной медицины», 19 апреля 2018 г., Москва: НИИ СП им. Н.В. Склифосовского, 2018 г. - (Труды института, Т.239). - С.7.
 - 18.Смирнова О.В. Факторы прогноза развития интенсивной послеоперационной боли у пациенток, перенесших экстирпацию матки / Смирнова О.В., Генов П.Г., Тимербаев В.Х., Реброва О.Ю., Дамиров М.М. // Материалы XIX выездной сессии МНОАР, 30 марта 2018, Голицыно. Москва, 2018 г. - С. 66-67.
 - 19.Смирнова О.В. Прогнозирование интенсивности послеоперационного болевого синдрома у пациенток, перенесших экстирпацию матки / Смирнова О.В., Генов П.Г., Тимербаев В.Х., Тукибаева Т.Ф., Реброва О.Ю. // **Регионарная анестезия и лечение острой боли** – 2018. - №3. – С. 167-174.