

*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](http://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 обезболивание 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 гипералгезии вокруг послеоперационной раны и рассчитывали отношение площади зоны кожной гипералгезии 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  $\chi^2$ . 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 )	<b>&lt;0,001</b> <b>&lt;0,001</b>
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)	<b>&lt;0,001</b> <b>&lt;0,001</b>
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)	<b>&lt;0,001</b> <b>0,019</b>
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)	<b>0,018</b> 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)	<b>0,008</b> 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)	<b>0,007</b> 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)	<b>0,037</b> 0,240

Через 24 часа после операции площадь зон кожной гипералгезии была статистически значимо ниже в группах Б (1588 (618; 4319) мм<sup>2</sup>) и ЭА (1250 (250; 3325) мм<sup>2</sup>) по сравнению с группой М (6425 (3225; 9025) мм<sup>2</sup>), но не МН

(4125 (2100; 5963) мм<sup>2</sup>), 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) мм<sup>2</sup>) по сравнению с группами М (5438 (3200; 10925) мм<sup>2</sup>) и МН (4700 (2000; 8650) мм<sup>2</sup>), но не с группой Б (2700 (500; 4625) мм<sup>2</sup>).

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 $\beta$	Стандартная ошибка	Критерий Вальда $\chi^2$	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  $Y=3,476+0,005*O-0,031*ТБ+0,476*Б+0,247*Д+0,328*Б*Д$ , O – 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 ВАШ) 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 $\beta$	Стандартная ошибка	Критерий Вальда $\chi^2$	p
Степень депрессии (баллы)	0,166	0,071	5,380	<b>0,020</b>
Интенсивность статической боли, 2-е сутки, мм ВАШ	0,070	0,031	4,917	<b>0,027</b>
Интенсивность статической боли, 3-е сутки, мм ВАШ	-0,095	0,037	6,510	<b>0,011</b>
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  $Y= -2,984 + 0,166*Д + 0,070*СБ2 - 0,095*СБ3 + 0,052*ДБ2 - 0,018*ДБ3 - 0,045*БП +$



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»).

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 $\geq 50\%$					
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  $Y=3,476+0,005*O-0,031*ТБ+0,476*Б+0,247*Д+ 0,328*Б*Д$ , O – 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 обезбоживания 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 обезбоживанием «по требованию». Дополнительное применение эпидуральной анальгезии в схеме мультимодального обезбоживания сопровождается лучшим обезбоживающим 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 обезбоживания и дальнейшего ведения пациенток для достижения адекватной анальгезии.

### **Рекомендации в практику**

1. Применение послеоперационного обезбоживания «по требованию» не должно проводиться пациенткам, перенесшим экстирпацию матки. Рекомендуется проведение «мультимодального» послеоперационного обезбоживания с обязательным применением НПВП, парацетамола и опиоидных 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.