

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

На правах рукописи

Дмитриев Алексей Алексеевич

**ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ПРОФИЛАКТИКА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ
БОЛИ В ЛАПАРОСКОПИЧЕСКОЙ ГИНЕКОЛОГИИ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, доцент
Трембач Никита Владимирович

Краснодар – 2025

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ И РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ В НОЦИЦЕПЦИИ. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	11
1.1 Современные подходы к менеджменту боли при лапароскопических гинекологических операциях.....	11
1.2 Функциональное состояние кардиореспираторной системы: роль и механизмы рефлекторной регуляции	21
1.3 Барорефлекторная регуляция восприятия боли. Влияние артериального и венозного давления на восприятие боли	24
1.4 Клиническое значение нарушения модуляции боли, связанной с дисфункцией барорефлекса.....	29
1.5 Оценка барорефлекса и роль длительности произвольного порогового апноэ в функциональной кардиореспираторной оценке.....	35
1.6 Заключение по обзору литературы.....	41
ГЛАВА 2. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	44
2.1 Протокол исследования.....	44
2.2 Характеристика методов обследования.....	49
2.3 Характеристика анестезиологического обеспечения.....	58
2.4 Применяемые методы статистического анализа данных	59
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ	62
3.1 Изучение роли длительности произвольного порогового апноэ как фактора риска выраженного болевого синдрома после лапароскопических гинекологических операций.....	62

3.2	Разработка модели оценки риска выраженного послеоперационного синдрома после лапароскопических гинекологических операций на основе оценки длительности произвольного порогового апноэ.....	68
3.3	Изучение роли интраоперационной инфузии дексметомидина в профилактики интенсивного болевого синдрома после лапароскопических гинекологических операций у пациенток с факторами риска	77
3.4	Оценка эффективности и безопасности неопиоидного пептида тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида для послеоперационного обезболивания при лапароскопических гинекологических операциях у пациенток с высоким риском послеоперационного болевого синдрома.....	85
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ		91
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....		98
	Выводы.....	100
	Практические рекомендации	101
	Перспективы дальнейшей разработки темы.....	102
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....		103
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ		105
СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА		139
ПРИЛОЖЕНИЯ.....		142
	Приложение А. Акты внедрения.....	143
	Приложение Б. Свидетельство о регистрации программы для электронных вычислительных машин.....	147

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Проблема периоперационного обезболивания не теряет своей актуальности с годами. Как показали исследования, частота встречаемости выраженного болевого синдрома составляет от 30 до 80 % [181]. Эволюция малоинвазивных методов в хирургии, в том числе с целью диагностики и лечения, привела к резкому и существенному изменению оперативной практики в лечении различных видов заболеваний [142, 269]. Малоинвазивная хирургия, включая лапароскопическую хирургию, получила широкое признание и отчасти заменила традиционные оперативные вмешательства [268].

Лапароскопия ассоциируется с меньшей болью, снижением использования системных анальгетиков, лучшими косметическими результатами, более коротким пребыванием в стационаре, меньшим временем восстановления и более ранним возвращением к повседневной деятельности и работе по сравнению с лапаротомией [75, 194]. Несмотря на эти преимущества, до 80 % пациентов (от 35 % до 80 %) все еще испытывают сильную боль после лапароскопических гинекологических операций и нуждаются в обезболивании в связи с неприятными ощущениями – от умеренных до мучительных [200]. Болевой синдром после лапароскопических вмешательств имеет определенный патофизиологический механизм, включая воспалительные изменения, связанные с хирургической травмой и разрезом кожи, и морфологические и биохимические изменения в брюшине и диафрагме, связанные с пневмоперитонеумом.

В последние годы большой интерес специалистов приковывается к роли чувствительности барорефлекса в функциональном состоянии ноцицептивной и антиноцицептивной систем. Все больше данных свидетельствует о том, что пути барорефлекторной дуги также проецируются на ключевые области центральной нервной системы (ЦНС), которые регулируют соматосенсорное, соматомоторное возбуждение и возбуждение ЦНС. В дополнение к поддержанию автономного гомеостаза, активность барорецепторов модулирует восприятие боли, а также

нейроиммунные, нейроэндокринные и когнитивные реакции на физические и психологические стрессоры [85]. Прогрессирование хронических сопутствующих заболеваний неизменно сопровождается нарушением чувствительности барорефлекса (ЧБР) [157]. Ведущие исследователи в последние годы проявляют все больший интерес к определению роли этого фактора в оценке риска неблагоприятного исхода заболевания и периоперационного периода [51, 207, 258]. Проведенные исследования показали, что измерение произвольного порогового апноэ позволяет неинвазивно и точно оценить функциональное состояние кардиореспираторной системы, позволяя выделить когорту пациентов со сниженной чувствительностью барорефлекса [286].

На современном этапе развития анестезиологии стало очевидно, что наиболее рациональным можно считать мультимодальный подход к терапии боли [10]. Тем не менее, несмотря на большой арсенал методов обезболивания и доступных препаратов, далеко не всегда удается предотвратить развитие тяжелой боли, что особенно актуально у пациентов высокого риска. Применение дексметомидина представляет особый интерес у пациентов с барорефлекторной дисфункцией с учётом механизма действия и опиоид-сберегающего эффекта. С другой стороны, представляется перспективным применение современных селективных агонистов опиоидных рецепторов, эффективных в отношении боли, но обладающих меньшей выраженностью побочных эффектов [13].

Степень разработанности темы

Вопрос послеоперационного обезболивания изучается достаточно давно, постоянно внедряются новые методики и современные препараты. Тем не менее, частота выраженного болевого синдрома остается высокой, особенно в некоторых областях хирургии, таких, например, как гинекология, даже малоинвазивная. Вопрос прогнозирования послеоперационной боли и выявление механизмов ее развития является краеугольным камнем профилактики и индивидуализации периоперационной анальгезии. Известно, что снижение чувствительности барорефлекса влияет на восприятие боли, однако в настоящее время в

гинекологии этот механизм изучен недостаточно, не в последнюю очередь вследствие сложности методов оценки барорефлекса. Оценка длительности произвольного порогового апноэ является хорошим прогностическим маркером неблагоприятного течения анестезии и функциональной пробой на функциональное состояние сердечно-сосудистой системы.

Цель исследования – повысить эффективность профилактики послеоперационной боли в лапароскопической гинекологии на основе оценки функционального состояния кардиореспираторной системы по данным длительности произвольного порогового апноэ после глубокого вдоха.

Задачи исследования:

1. Изучить взаимосвязь длительности произвольного порогового апноэ после глубокого вдоха с тяжестью послеоперационной боли.
2. Разработать и валидировать модель оценки риска выраженного послеоперационного болевого синдрома после лапароскопических гинекологических операций.
3. Оценить эффективность и безопасность интраоперационной инфузии дексметомидина при лапароскопических гинекологических операциях у пациенток с высоким риском послеоперационного болевого синдрома.
4. Оценить эффективность и безопасность неопиоидного пептида тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида в послеоперационном обезболивании после лапароскопических гинекологических операций у пациенток с высоким риском послеоперационного болевого синдрома.

Научная новизна исследования

Впервые определена роль пробы с задержкой дыхания после глубокого вдоха в оценке риска острой послеоперационной боли после лапароскопических гинекологических операций, впервые разработана шкала оценки вероятности выраженного болевого синдрома на основании определения длительности

произвольного порогового апноэ после гинекологических операций, впервые произведена оценка эффективности и безопасности селективного агониста мю1-опиоидных рецепторов тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида в сочетании с интраоперационной инфузией дексметомидина в профилактике послеоперационной боли после лапароскопических гинекологических операций.

Теоретическая и практическая значимость работы

Выявлены предикторы развития тяжелого болевого синдрома и разработана эффективная и точная модель его прогнозирования, на основе которой возможно выделение группы высокого риска и индивидуализация периоперационного обезболивания. Оценена роль интраоперационной инфузии дексметомидина и послеоперационного назначения селективного агониста мю1-опиоидных рецепторов тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида в схеме мультимодальной анальгезии.

Разработан и апробирован алгоритм периоперационной мультимодальной анальгезии при проведении лапароскопических гинекологических операций. Проведенное исследование показало, что при применении предложенной тактики значительно снижается частота выраженного болевого синдрома и снижается частота критических инцидентов.

Методология и методы исследования

Разработан дизайн проспективного наблюдательного исследования с целью выявления факторов риска болевого синдрома и роли произвольного порогового апноэ, что стало базой для разработки модели прогнозирования. Для выявления путей снижения болевого синдрома были разработаны дизайн двух рандомизированных исследований, в которых произведена оценка безопасности и эффективности предложенных методов.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Длительность произвольного порогового апноэ после глубокого вдоха независимо связана с выраженностью послеоперационной боли в лапароскопической гинекологии.

2. Шкала риска послеоперационной боли, основанная на регистрации длительности произвольного порогового апноэ, баллов по шкале генерализованных тревожных расстройств, баллов по шкале катастрофизации боли, вида оперативного вмешательства и наличия эндометриоза позволяет точно прогнозировать уровень послеоперационного болевого синдрома после лапароскопических гинекологических операций.

3. Интраоперационная инфузия дексмететомидина у пациенток с высоким риском выраженного послеоперационного болевого синдрома эффективно и безопасно снижает уровень боли после гинекологических лапароскопических операций.

4. Применение ненаркотического опиоида тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида в комплексе послеоперационного мультимодального обезболивания эффективно и безопасно снижает выраженность боли у пациенток с высоким риском.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Полученные выводы сделаны на основании статистически подтвержденных результатов, полученных в когорте, размер которой был также статистически определен при планировании исследования. Основные положения диссертационного исследования были обсуждены на XXII Всероссийской научно-методической конференции «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (Геленджик, 2024), на Всероссийской конференции с международным участием «Беломорский Симпозиум IX» (Архангельск, 2024), на 50 Всемирном конгрессе общества хирургов (Малайзия, Куала-Лумпур, 2024), на Национальном хирургическом конгрессе-2024 (Санкт-

Петербург, 2024), на XIX Международном конгрессе по репродуктивной медицине (Москва, 2025).

Апробация диссертационного исследования проведена на совместном заседании кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии и кафедры хирургии № 3 федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России).

Внедрение результатов исследования

Персонифицированный подход к обезболиванию в периоперационный период пациенток, подвергающихся лапароскопическим гинекологическим оперативным вмешательствам, внедрен в практическую деятельность отделения анестезиологии-реанимации Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России, отделения анестезиологии-реанимации № 3 и № 5 государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» министерства здравоохранения Краснодарского края (ГБУЗ ККБ № 2), в отделении анестезиологии-реанимации государственного бюджетного учреждения здравоохранения Ставропольского края «Шпаковская районная больница» (ГБУЗ СК «Шпаковская РБ») (приложение А). Полученные данные имплементированы в программы обучения ординаторов и слушателей циклов постдипломной подготовки кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России.

Личный вклад автора

Изучение современного состояния проблемы было проведено автором самостоятельно. Автор является основным разработчиком дизайна исследования, организатором подбора группы пациентов и непосредственно координировал их обследование на протяжении периода до и после операции. Автор лично собирал данные, полученные как клиническими, так и лабораторными исследованиями, а

также инструментальными методами. Участвуя в анализе данных и их статистической обработке, диссертантом самостоятельно определены основные результаты, сделаны выводы и даны практические рекомендации.

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертации опубликовано 9 научных работ, из них 5 – в журналах, включенных в Перечень рецензируемых научных изданий, или индексируемых базой данных RSCI, или входящих в международные реферативные базы данных и системы цитирования, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата наук, на соискание ученой степени доктора наук, 3 – в журналах, входящих в международную базу данных Scopus, и одно свидетельство о регистрации программы для электронных вычислительных машин (приложение Б).

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 147 страницах машинописного текста и состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспективы дальнейшей разработки темы, списка сокращений и условных обозначений, списка литературы, который содержит 306 источников: 13 отечественных и 293 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 1 формулой, 22 таблицами и 17 рисунками.

ГЛАВА 1**ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОГО
ОБЕЗБОЛИВАНИЯ И РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ
КАРДИОРЕСПИРАТОРНОЙ СИСТЕМЫ В НОЦИЦЕПЦИИ.
ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ****1.1 Современные подходы к менеджменту боли при лапароскопических
гинекологических операциях**

Углубленное изучение проблемы послеоперационной боли, проводимое в последние полстолетия, привело к значительному прогрессу в понимании возникновения и восприятия болевого стимула, а также к значительно меньшей частоте выраженного болевого синдрома. Однако, даже вопреки этим достижениям анестезиологии и медицины в принципе, качество лечения послеоперационной боли в целом можно оценить, к сожалению, как неудовлетворительно [33, 236, 298]. Как показывают исследования, субъективное ощущение боли не всегда коррелирует с травматичностью операции и нашим о ней представлении. Опросы пациентов показывают, что страдает качество обезболивания рутинных и часто выполняемых операций, тогда как, вопреки общим ожиданиям, большие операции оцениваются пациентами положительно [299]. Одной из причин такого несоответствия может быть несоответствие ожидания и реальности, недостаточная информированность о предстоящей манипуляции и ее травматичности, а также объективные проблемы оказания помощи.

Особенно остро стоит вопрос улучшения качества лечения послеоперационной в гинекологии. Об этом свидетельствует тот факт, что показатели тяжести болевого синдрома у пациентов в отделениях акушерства и гинекологии выше, чем во всех других хирургических отделениях [201]. Известно, что некоторые операции на органах малого таза сопоставимы по

уровню боли с самыми травматичными операциями, в том числе в ортопедии, причем операции эти считаются не самыми травматичными и болезненными [215]. Как показывают данным крупных наблюдательных исследований, интенсивность боли в гинекологической практике может быть выше, чем интенсивность боли после обширных абдоминальных операций [201].

Послеоперационный болевой синдром в гинекологии имеет ряд особенностей. Так, хронические воспалительные заболевания сопровождаются болью, что в свою очередь связано с увеличением интенсивности в периоперационный период [215]. У 14,9 % пациенток, перенесших лапароскопическую гистерэктомию, как показали данные литературы, острая боль трансформируется в хроническую. Предоперационная боль в области таза и высокий уровень интенсивности острой послеоперационной боли являются независимыми факторами риска хронической послеоперационной боли [79].

В настоящее время не подвергается сомнению необходимость мультимодального подхода к обезболиванию, позволяющего воздействовать на несколько механизмов боли (рисунок 1).

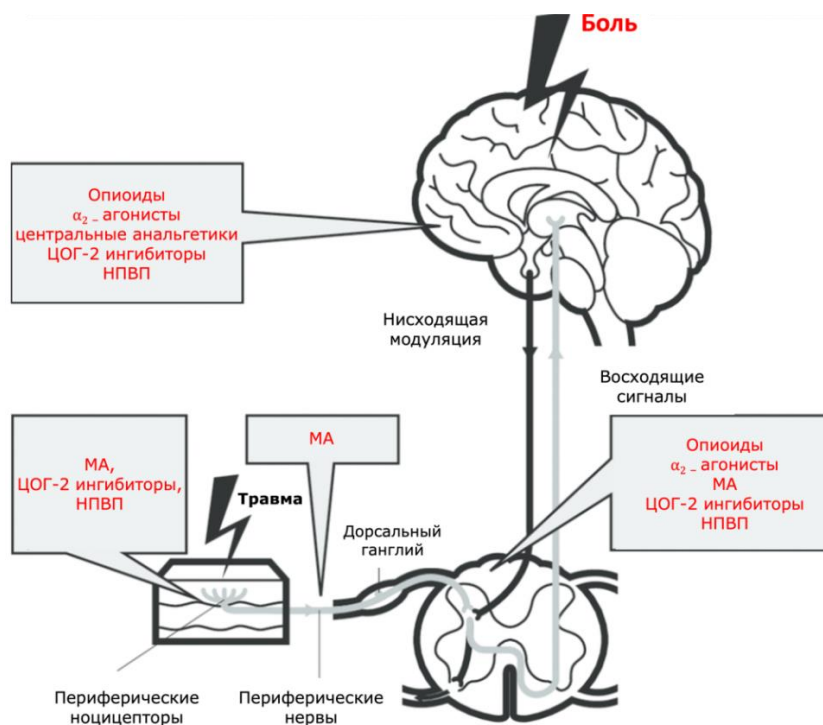


Рисунок 1 – Ноцицептивные пути и мультимодальная анальгезия

Безусловно, неопиоидные анальгетики в настоящее время являются базисом послеоперационного обезболивания [154, 199, 253].

Парацетамол

Несмотря на не самый выраженный анальгетический эффект [214], парацетамол является важным компонентом в управлении послеоперационной болью благодаря своей эффективности, безопасности и возможности использования в различных клинических ситуациях. Парацетамол, также известный как ацетаминофен, является одним из наиболее широко используемых анальгетиков для лечения послеоперационной боли. Он обладает анальгезирующими и антипиретическими свойствами и часто используется как часть мультимодальной анальгезии для облегчения боли после хирургических вмешательств.

Парацетамол не обладает значительным противовоспалительным действием, что делает его менее раздражающим для желудочно-кишечного тракта и менее токсичным для почек.

Одним из ключевых преимуществ парацетамола является его безопасность при правильном использовании. Он имеет минимальный риск развития побочных эффектов, таких как желудочно-кишечные кровотечения или нарушения функции почек, которые могут возникать при применении нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП). Это делает парацетамол предпочтительным выбором для пациентов с повышенным риском этих осложнений, включая пожилых людей и пациентов с сопутствующими заболеваниями.

Парацетамол эффективен для лечения легкой и умеренной послеоперационной боли. Он может использоваться как самостоятельное средство или в комбинации с другими анальгетиками, такими как опиоиды или НПВП, для усиления обезболивающего эффекта. В исследованиях показано, что использование парацетамола в комбинации с опиоидами позволяет снизить необходимую дозу опиоидов, уменьшая риск развития побочных эффектов, таких как тошнота, рвота и запоры.

Парацетамол доступен в различных формах, включая таблетки, капсулы, жидкие растворы и ректальные свечи, что позволяет выбрать наиболее подходящий способ введения в зависимости от клинической ситуации. Рекомендуемая доза для взрослых составляет 500-1000 мг каждые 4-6 часов, при этом максимальная суточная доза не должна превышать 4000 мг.

Анальгин

Нередко применяется для обезболивания, но использование ограничено побочными эффектами.

Из-за риска неблагоприятных реакций парентеральное введение анальгина показано только тогда, когда пероральный прием невозможен [35].

Целесообразно после введения анальгина информировать пациента о возможных ранних симптомах анальгин-индуцированного агранулоцитоза (лихорадка, боль в горле, воспалительные изменения слизистых оболочек).

Несмотря на эти ограничения, анальгин остается важным компонентом концепции сбалансированного лечения послеоперационной боли из-за его хорошей переносимости и низкой органной токсичности или ее отсутствия. Таким образом, анальгин по-прежнему является предпочтительным неопиоидным анальгетиком для лечения послеоперационной боли в некоторых странах [96].

Нестероидные противовоспалительные препараты

Традиционные неселективные ингибиторы циклооксигеназы (ЦОГ), а также селективные ингибиторы ЦОГ-2 характеризуются значительным анальгетическим эффектом при лечении послеоперационной боли. Однако, применение традиционных НПВП и коксибов ограничено из-за спектра их побочных эффектов, особенно сердечно-сосудистых, почечных и желудочно-кишечных. По сути, риск желудочно-кишечных осложнений заметно выше при длительном приеме почти всех НПВП и коксибов [294], хотя риск и не одинаков [8].

Поскольку НПВП влияют на функцию почек, их послеоперационное применение ограничено, особенно у пациентов со сниженной функцией почек или гиповолемией. Последнюю практически никогда нельзя исключать после серьезных операций.

Кроме того, при применении неселективных НПВП необходимо учитывать тот факт, что ингибирование ЦОГ-1 может привести к нарушению функции тромбоцитов. Таким образом, эти препараты могут быть связаны с более высоким риском кровотечения после операции, что, однако, считается не вполне доказанным фактом [139].

Опиоидные анальгетики

Одним из преимуществ опиоидов является их гибкость в применении: они могут вводиться внутривенно, перорально, подкожно и эпидурально, что позволяет выбрать оптимальный метод доставки для каждого пациента. Использование опиоидов также может снизить необходимость в других обезболивающих средствах, таких как нестероидные противовоспалительные препараты, что уменьшает риск побочных эффектов от этих препаратов.

Однако опиоиды имеют ряд значительных недостатков. Одним из главных рисков является развитие зависимости и привыкания, что требует тщательного контроля дозировки и длительности их применения. Также они могут вызывать побочные эффекты, включая тошноту, рвоту, запоры, седативный эффект и угнетение дыхания, что значительно ухудшает качество жизни пациента в постоперационный период [155]. При длительном применении возможно развитие толерантности, когда для достижения того же обезболивающего эффекта требуется увеличение дозы, что усиливает побочные эффекты и повышает риск зависимости. Кроме того, имеются значительные различия в потребности в опиоидах, что трудно прогнозировать [299].

Пациент-контролируемая анальгезия (ПКА) представляет собой метод, позволяющий пациентам самостоятельно регулировать дозу обезболивающего средства в зависимости от их болевых ощущений. Это обеспечивает более эффективное управление болью и повышает удовлетворенность пациентов. ПКА может снизить общую дозу опиоидов, необходимую для адекватного обезболивания, так как пациенты получают небольшие дозы по мере необходимости, избегая пиков и спадов концентрации лекарства в крови [177].

Кроме того, ПКА уменьшает необходимость постоянного участия медицинского персонала в управлении болью, освобождая ресурсы для других задач.

Тем не менее, ПКА имеет свои недостатки. Устройства для РСА (метод главных компонент) могут быть сложными в использовании и требуют правильной настройки и мониторинга, чтобы предотвратить передозировку и обеспечить безопасность пациента. Пациенты должны быть обучены правильному использованию РСА-устройства, что может быть проблематично для некоторых групп, таких как пожилые люди или лица с когнитивными нарушениями. Хотя РСА снижает риск передозировки по сравнению с традиционными методами, существует вероятность неправильного использования устройства, что требует постоянного мониторинга и коррекции со стороны медицинского персонала [259]. Периоперационное использование опиоидов замедленного действия является дополнительной альтернативой назначению опиоидов, ориентированному исключительно на индивидуальную потребность, однако применение длительно действующих опиоидов вызывает много споров [172].

Габапентин и прегабалин

Габапентин и прегабалин – это противосудорожные препараты, входящие в арсенал анестезиолога-реаниматолога, как адъювант при проведении мультимодальной анальгезии [165, 224]. Они обладают высокой биодоступностью и быстрым началом действия, что делает их эффективными для раннего обезболивания. Прегабалин помогает уменьшить тревогу, связанную с болью, и может снижать потребность в опиоидах. Однако, как габапентин, так и прегабалин могут вызывать побочные эффекты, такие как головокружение, сонливость и увеличение массы тела. Более того, препараты могут потенцировать седативный эффект, что особенно важно с учетом того, что необходимая доза редко известна.

Оба препарата являются важными компонентами мультимодальной анальгезии и обеспечивают более комфортное восстановление.

Системное введение местных анестетиков

Первоначальные исследования по периоперационному системному введению лидокаина показали заметное влияние на послеоперационную потребность в анальгетиках, продолжительность атонии желудочно-кишечного тракта и частоту нежелательных эффектов, связанных с опиоидами. Убедительных доказательств преимущества метода на настоящее время нет [84]. Более того, весьма вероятно развитие системной токсичности, что ограничивает применение метода [6].

Инфильтрация раны

Инфильтрационная анестезия с установкой катетера в рану – это метод местного обезболивания, применяемый для управления послеоперационной болью. Этот подход включает введение анестетика через катетер, установленный в хирургическую рану, что позволяет продолжительно и дозированно подавать анестетик в зону операции. Катетер позволяет обеспечить длительное обезболивание. Это особенно полезно при обширных и болезненных вмешательствах. Продолжительное местное обезболивание снижает потребность в системных анальгетиках, включая опиоиды, что уменьшает риск зависимости и других побочных эффектов. Несмотря на все потенциальные преимущества такого подхода, клинический эффект от метода далеко не всегда удовлетворительный [76, 202]. Тем не менее, инфильтрация мест стояния троакаров является эффективной мерой и рекомендуется в лапароскопической хирургии [7].

Превентивная аналгезия

Превентивная аналгезия – это любое лечение, проводимое пациенту перед операцией с целью уменьшения или предотвращения последующей боли. В частности, это означает, что начало аналгезии (и анестезии) до начала действия вредных раздражителей блокирует активацию болевых рецепторов периферической и центральной нервной системы. Подобная тактика приводит к снижению активности болевых нейротрансмиттеров, что приводит к улучшению краткосрочного и долгосрочного контроля боли [72, 168]. Превентивное

использование парацетамола, габапентина, бупивакаина и анальгина при открытой гистерэктомии приводило к меньшей потребности в опиоидах, чем плацебо [81, 205, 219].

Селективные агонисты опиатных рецепторов

Еще одним перспективным направлением является разработка новых препаратов, селективно воздействующих на опиатные рецепторы, что потенциально позволит добиться эффективного обезболивания без развития характерных для наркотических анальгетиков побочных эффектов [124].

В настоящее время хорошо известно, что активация опиоидных рецепторов запускает два основных пути трансдукции с большим или меньшим предпочтением: через β -аррестина 2 и/или G-белок [27, 188]. β -аррестин 2 регулирует передачу сигналов опиоидных рецепторов посредством десенсibilизации и интернализации, в то время как путь G-белка является «классическим» сигнальным путем и способствует развитию различных эффектов, в зависимости от подтипа опиоидных рецепторов, включая анальгезию [125, 134]. Определение степени участия β -аррестина 2 в развитии побочных эффектов находится центре внимания исследований, начиная в начале 21 века [228, 306]. Результаты экспериментов на мышах показали, что при блокировании механизма передачи через β -аррестин 2 антиноцицепция продлевается, а толерантность снижается [31, 147]. Эти результаты создали предпосылки к созданию совершенно нового подхода к разработке опиоидных агонистов, ориентированных на G-белок, которые считаются «лучшими опиоидами» с улучшенным профилем безопасности, нацеленным на мю-рецепторы.

Одним из таких препаратов является отечественный селективный мю1-агонист тафалгин (тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид). Препарат взаимодействует как с периферическими, так и центральными рецепторами, однако преимущественно действует на спинальном уровне. Препарат успешно прошел I и II фазы клинических испытаний [11]. Изучение эффективности у пациентов онкологического профиля продемонстрировало значимое снижение

уровня боли и хороший профиль безопасности [12]. В периоперационный период препарат также оказался достаточно эффективен [13]. Тем не менее, вопрос об эффективности в хирургической практике препарата, особенно в гинекологии, остается открытым.

Дексметомидин

Дексметомидин является одним из последних изученных анестетиков и является высокоселективным агонистом $\alpha 2$ -адренергических рецепторов [20]. Эффекты выражаются в снижении активности симпатической нервной системы, уменьшении секреции медиаторов воспаления, снижении окислительного стресса [305]. Дексметомидин может напрямую влиять на клетки, продуцирующие цитокины такие, как моноциты/макрофаги, и связан со снижением периоперационного уровня норадреналина, таким образом, он может смягчать снижение фагоцитарной способности нейтрофилов и выступать как противовоспалительный препарат [19, 30], это свойство реализуется через холинергическую систему [92]. В модели септического шока у овец дексметомидин улучшил микроциркуляцию кишечника и снизил выработку лактата внутри него, тем самым улучшая выживаемость [140], что позволяет предположить, что дексметомидин может улучшить микроциркуляции кишечника у хирургических пациентов. Кроме того, дексметомидин облегчает ишемически-реперфузионное повреждение кишечника путем ингибирования сигнального пути рецепторов 4/MyD88, что может быть механизмом, с помощью которого он способствует восстановлению функции желудочно-кишечного тракта [167]. В целом дексметомидин снижает периоперационную стрессовую реакцию, улучшает противовоспалительный статус, регулирует иммунную систему органов, включая кишечник, и увеличивает парасимпатический тонус.

Возможности применения дексметомидина в качестве адьюванта при лапароскопических операциях были изучены в нескольких исследованиях.

Результаты исследования Panchgar V. (2017) показывают, что в группе, получавшей плацебо, наблюдалось значительное увеличение средней частоты пульса, среднего артериального давления (САД), диастолического артериального

давления (ДАД) и АД_{ср.} после ларингоскопии, интубации, пневмоперитонеума и после экстубации по сравнению с пациентами, получавшими дексмететомидин [273]. Эти результаты согласуются с динамикой показателей сердечно-сосудистой системой, полученными в более ранних работах [94, 113, 158]. Механизм действия Дексмететомидина заключается в основном во влиянии на три типа α_2 -рецепторов. Рецепторы α_2A , α_2B и α_2C обнаружены в головном и спинном мозге. Результирующим действием дексмететомидина является седация, анксиолизис, анальгезия и симпатоллизис. Дексмететомидин снижает как интраоперационную, так и послеоперационную потребность в опиоидах благодаря своему опиоид-сберегающему эффекту [29, 105]. Panchgar V. et al. (2017) наблюдали увеличение времени получения первой дозы анальгетика в группе дексмететомидина по сравнению с группой плацебо, в группе дексмететомидина среднее время до первого введения анальгетика составило 360 минут при среднем времени в 50 минут [273]. Суммарная необходимая доза анальгетика в течение 24 ч. послеоперационного периода составила 195 мг в группе плацебо и 90 мг в группе дексмететомидина. Аналогичные результаты наблюдают Manne et al. в исследовании, в котором различные дозы дексмететомидина сравнивались с плацебо [173].

Стимуляция рецепторов α_2A и α_2C , которые наблюдаются в голубом пятне, вызывает седативный эффект, а в спинном мозге – анальгезию.

Седация, вызываемая дексмететомидином, в достаточной степени и индивидуальна [80]. Дексмететомидин имеет сходные свойства с клонидином, но с большим сродством к рецепторам и отсутствием угнетения дыхания [69]. Тем не менее, избыточная седация развивается не так часто [273], а брадикардия успешно купируется введением атропина [32, 271, 273, 274].

Применение дексмететомидина оценивалось и при проведении лапароскопических гинекологических операций. Так Lee J., Hwang H. W., Jeong J. Y. (2022) выявили эффективность и безопасность назначения препарата при данном виде оперативных вмешательств [272].

Более того, дексмететомидин снижал риск увеличения внутричерепного давления при проведении лапароскопической гистерэктомии, что выражалось в меньшей частоте послеоперационной тошноты и рвоты (ПОТР) и головной боли [106].

Как показала работа Chen L., He W., Liu X. (2023), применение дексмететомидина в комплексе программы ускоренного восстановления после лапароскопических гинекологических операций улучшает качество послеоперационного обезболивания, повышает удовлетворенность лечением и снижает частоту осложнений [32].

1.2 Функциональное состояние кардиореспираторной системы: роль и механизмы рефлекторной регуляции

Рецепторы, реагирующие на изменение артериального давления – типичные механорецепторы, они имеют терминали, связанные как с миелинизированными (тип А δ), так и с немиелинизированными (тип С) афферентными волокнами во внутреннем адвентициальном слое артериальной стенки, которые реагируют на растяжение, создаваемое трансмуральным давлением от каждого сердечного сокращения [161].

Стимуляция артериальных барорецепторов модулирует проходящие изменения артериального давления для поддержания гомеостатического заданного значения артериального давления (АД) путем динамической регулировки симпатической и парасимпатической активности сердца и периферической сосудистой системы. Механорецепторы артериальных барорецепторов реагируют на повышение интрамурального давления в зависимости от АД в покое (главным образом систолического и пульсового давления). По мере увеличения АД в состоянии покоя данное постепенное изменение АД вызывает большую активацию афферентов барорецепторов каротидного синуса, тем самым способствуя увеличению парасимпатического

тонуса и снижению симпатического тонуса. У людей с нормальным давлением порог активации барорецепторов находится на уровне среднего артериального давления в сонных артериях примерно 60 мм рт. ст. [235], и он активен во всем диапазоне нормальных значений артериального давления [71]. Этот порог меняется с возрастом: более низкие пороговые значения давления в каротидном синусе наблюдаются у молодых субъектов (45 мм рт. ст. в возрасте $22 \pm$ один год) по сравнению с субъектами старшего возраста (80 мм рт. ст. в возрасте $61 \pm$ два года) [83].

Ядро одиночного пути и барорефлекс

Ядро одиночного пути (ЯОП) является центральным местом проекции барорецепторов и модулирует активность спинальных и супраспинальных сетей, которые координируют реакции на внешние стрессорные факторы окружающей среды. ЯОП посылает возбуждающие глутаматергические сигналы в каудальный вентролатеральный отдел продолговатого мозга [128], который проецирует ГАМК-ергические тормозные волокна в ростральный вентролатеральный отдел [153]. Где формируется тормозной сигнал, в итоге вызывающий угнетение сердечно-сосудистой системы и изменением гормонального статуса [24, 262, 264, 277] (рисунок 2).

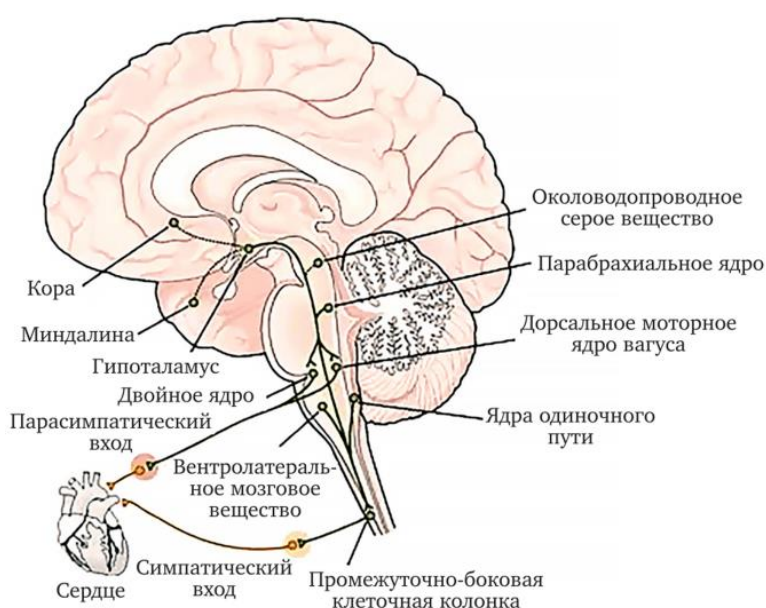


Рисунок 2 – Проводящие пути артериального барорефлекса

ЯОП также посылает прямые возбуждающие сигналы в дорсальное движущее ядро блуждающего нерва и двойное ядро, что усиливает парасимпатический тонус [261]. Активация этого пути приводит к снижению кардиосимпатического тонуса и сосудистого сопротивления [128, 153].

Барорефлекторная дисфункция при сопутствующих заболеваниях

Нарушение чувствительности артериального барорефлекса ассоциируется с широким спектром патологических состояний [157]. Полная дисфункция барорефлекса может возникнуть после хирургического вмешательства, лучевой терапии, травмы, нейродегенеративных поражений или врожденных вегетативных нарушений, влияющих на проводящие пути барорефлекса. Эти поражения могут возникнуть на любом уровне, включая периферические сенсоры (операции на щитовидной железе и гортани, операции на сонных артериях, диссекция сонных артерий), вегетативные афференты (лучевая терапия на органах шеи, нейропатическая дегенерация при синдромах Гийена-Барре и Гролля-Гишовица), центральные цепи (сирингобульбия, инсульт ствола мозга), ядро одиночного пути, синдром Ли) или вегетативные эфференты (семейная дизавтономия) [57, 261]. Совокупно, патологическое изменение регуляции артериального давления приводит к тому, что даже естественные стимулы, к которым организм здорового человека быстро адаптируется, будут вызывать значимые девиации гемодинамических показателей [57]. Кроме того, у пациентов с барорефлекторной дисфункцией после постуральных и эмоциональных стимулов наблюдается повышенный уровень циркулирующего норадреналина, адреналина и вазопрессина, что подтверждает тормозящее влияние барорецепторов на эти нейрогуморальные реакции [157].

Умеренная дисфункция барорецепторов изменяет кривую «стимул-реакция» все еще активного барорефлекса, влияя на усиление рефлекса, порог стимула и максимальный ответ. Уровень функционирования барорефлекса связан с функцией сенсорного восприятия и, следовательно, может влиять на уровень боли в различных клинических ситуациях [18, 39, 41, 62, 129, 150, 221, 243, 278]. Снижение чувствительности барорефлекса может также опосредовать

вегетативную дисфункцию – снижение парасимпатической и усиление симпатической активности – наблюдаемую у пациентов с хронической болью [290]. Более того, есть доказательства того, что дисфункция артериального барорефлекса может предшествовать появлению клинических проявлений заболевания [150]. В пользу этого говорят и результаты работ по лечению болевых ощущений воздействием на парасимпатическую систему [78, 183, 196, 251, 292, 301]. Доказательств, подтверждающих роль измененной активности барорецепторов в нарушениях сна и когнитивной дисфункции, все еще недостаточно. Однако у пациентов с обструктивным сонным апноэ наблюдается снижение ЧБР [121], что, как полагают, способствует гемодинамическим нарушениям [88, 121, 136] и повышенному риску сердечно-сосудистых осложнений [28].

1.3 Барорефлекторная регуляция восприятия боли.

Влияние артериального и венозного давления на восприятие боли

На сегодняшний день в литературе доступны несколько исследований, в которых косвенно изучалась взаимосвязь между ЧБР и восприятием боли путем изучения связи восприятия боли с экспериментально вызванными изменениями АД и венозного давления (т.е. физиологическими событиями, которые активируют афферентную активность барорецепторов).

У животных вазопрессорно-опосредованная артериальная гипертензия в ответ на вазопрессорные препараты [45] или окклюзию брюшного отдела аорты приводили к гипоалгезии или антиноцицептивному поведению [282]. Точно так же крысы с генетически опосредованной артериальной гипертензией страдают гипоалгезией, которая устраняется путем снижения артериального давления посредством ганглиоблокады или правосторонней ваготомии [123]. Аналогичным образом, хроническая гипертензия, вызванная пересечением почечной артерии или увеличением количества соли в рационе у чувствительных к соли крыс [304],

вызывает гипоалгезию, которая устраняется снижением артериального давления [303]. Примечательно, что у крыс с генетически опосредованной артериальной гипертензией спинальная ноцицептивная передача снижена [231], а наблюдаемую гипоалгезию можно обратить вспять с помощью фармакологических препаратов, снижающих АД. Аналогично, повышение артериального давления у крыс без артериальной гипертензии ухудшает спинальную ноцицептивную передачу [282], а снижение АД вызывает гипералгезию [123]. Повышение венозного давления за счет инфузии активирует сердечно-легочные объемные вагусные афференты и вызывает у крыс глубокую гипоалгезию [171, 189, 229, 230, 233]. Помимо повышения венозного давления, активация вагусных афферентов внутривенным введением морфина, мет-энкефалимамида или других стимуляторов вагусных афферентов приводит к почти немедленной опосредованной гипоалгезии у крыс [230].

Связь между АД и восприятием боли также была продемонстрирована у людей: имеются доказательства того, что здоровые люди с нормальным давлением испытывают снижение болевой чувствительности, связанное с повышением АД в покое [62, 63, 97, 155, 175, 182, 203, 242, 246, 248, 302]. Напротив, люди с хронически низким АД в состоянии покоя склонны к термической гипералгезии [149]. Наблюдавшаяся в экспериментах на крысах гипоалгезия, связанная с гипертензией, у людей коррелирует с систолическим АД, а не с диастолическим АД [302]. Модуляция ноцицептивных стимулов также варьируется на протяжении сердечного цикла, так что во время систолы (максимальной нагрузки на барорецепторы) болевая чувствительность снижается по сравнению с диастолой [46, 73, 112, 187]. Систолическое АД имеет более значительный эффект больший эффект на болевую чувствительность сравнению с диастолическим АД [63, 155, 175, 227, 240, 252, 278]. Приведенные выше данные также указывают на модулирующую роль артериальных барорецепторов в патогенез боли, хотя относительный вклад медленной и быстрой адаптации афферентов барорецепторов к устойчивым или фазовым изменениям артериального давления на восприятие боли остается открытым вопросом.

Сообщалось также, что изменения АД способствуют подавлению восприятия боли, измеренному с помощью методик, которые оценивают силу эндогенных систем регуляции боли [95, 300]. Сила эндогенного торможения боли положительно коррелирует с увеличением АД, вызванным раздражителем [68]. Учитывая, что снижение условного подавления боли связано с развитием хронической боли [217], еще предстоит определить, являются ли снижение функции барорецепторов фактором риска острой периоперационной и хронической боли.

Следует также отметить, что в некоторых исследованиях не наблюдалось обратной связи между АД и болевой чувствительностью [25, 26, 34, 131, 132], что свидетельствует, что гипоалгезия, возможно, связана не с непосредственным уровнем АД, а сохранностью рефлекторной регуляции артериального давления.

Таким образом, имеются данные, как подтверждающие связь между АД и восприятием боли, так и работы, не выявившие такой связи. Болевая чувствительность коррелирует с реакцией на острые изменения АД, снижается при хронической гипотонии и обратно коррелирует с АД в состоянии покоя у лиц с нормальным давлением. Имеются данные, отчасти подтверждающие причинную природу этой связи. Временная и причинно-следственная связь между АД, ЧБР и восприятием боли требует дальнейшего изучения, которое должно улучшить понимание патофизиологических процессов, связывающих восприятие боли и вегетативную функцию.

Барорефлекторная стимуляция и восприятие боли

Продемонстрированная связь между восприятием боли и активацией каротидного синуса и сердечно-легочных барорецепторов [62, 102, 170, 230, 238], подразумевает, что на эту взаимосвязь могут влиять изменения ЧБР; однако связь между ЧБР и восприятием боли изучена гораздо меньше. Было показано, что чувствительность спонтанного барорефлекса обратно коррелирует с болевыми реакциями на ишемический и термический стимул у людей с нормальным артериальным давлением [53]. Аналогичным образом, у людей с нормальным давлением сообщалось о реципрокной взаимосвязи между ЧБР и реакцией,

оцениваемой во время холодовой повреждающей стимуляции [101]. Следует отметить, что взаимосвязь между ЧБР и болью динамична во времени и зависят от физиологического и эмоционального статуса человека. Например, величина взаимосвязи между ЧБР и восприятием холодовой боли обратно пропорциональна АД в покое.

Пытаясь понять причинную природу этих ассоциаций, исследователи применяли прямое механическое или электрическое воздействие на барорецепторы, которое позволяет лучше контролировать стимулы, чем другие косвенные методы стимуляции (постуральные реакции, фармакологические тесты и другие). Механическая стимуляция каротидных барорецепторов внешней шейной камерой, создающей разрежение, имитирующее повышение АД, уменьшает механическую боль [116], но не оказывает влияния на тепловую [116], электрически-индуцированную боль [112] или экспериментально-индуцированную ишемическую боль [130] у людей с нормальным давлением. Напротив, внешняя компрессия шеи, которая имитирует снижение АД, уменьшает интенсивность боли, вызванной электрическим током, у взрослых с нормальным артериальным давлением. Электрическая стимуляция шейного отдела блуждающего нерва, активирующее афференты барорефлекса, обладает антиноцицептивным эффектом у крыс [244], кошек [59] и людей [169]. Таким образом, каротидные барорецепторы и вагусные афференты оказывают сложное и динамическое влияние на ноцицепцию. В совокупности эти данные подтверждают мнение о том, что барорефлекторная функция модулирует восприятие боли.

Физиологические механизмы, опосредующие барорефлекторное торможение боли

Механизмы и пути, с помощью которых повышение артериального и венозного давления снижает болевую чувствительность, до конца не изучены. Большинство работ, посвященных изучению гипоалгезии, ассоциирующейся с артериальным и венозным давлением, связывают это состояние с каротидным синусом [73, 103, 230, 276] и сердечно-легочными барорецепторами [67, 232, 233]. Несколько исследований зафиксировали ослабление гипоалгезии, связанной с гипертензией, путем уменьшения или прерывания синоаортальной афферентной

дуги барорефлекса [45, 171, 195, 232]. Увеличение внутрисосудистого объема вызывает гипоалгезию, которая частично устраняется правосторонней ваготомией [171, 189, 230]. Активация спинальных ноцицептивных нейронов второго порядка первичными ноцицептивными афферентами ингибируется стимуляцией барорецепторов, при этом что опосредованная артериальным давлением гипоалгезия требует интактной афферентации барорецепторов [231, 275].

Существует ряд работ, свидетельствующих о связи барорефлексопосредованном симпатическом торможении и эндогенной антиноцицептивной системой [211, 296]. В исследованиях на людях с гипертонической болезнью наблюдался повышенный уровень циркулирующих эндорфинов и пониженная чувствительность к термическим раздражителям [239].

Следует отметить, что обезболивающее действие ангиотензина II, уровень которого повышается при некоторых гипертензивных состояниях, было связано с высвобождением эндогенных опиоидов через АТ-II-рецепторы [44]. Однако роль эндогенных опиоидов в гипоалгезии, связанной с регуляцией артериального давления, еще предстоит установить, поскольку налоксон оказался не способен обратить вспять гипоалгезию у людей с артериальной гипертензией [114, 175].

Механизм, при котором происходит активация α_2 -адренергических рецепторов в областях мозга, которые участвуют как в сенсорной, так и в вегетативной обработке, является вторым вероятным механизмом гипоалгезии. Интересно, что ЯОП, ростральный вентролатеральный и каудальный вентролатеральный области продолговатого мозга содержат норадренергические и адренергические нейроны [211, 263]. Микроинъекция агониста α_2 -адренергических рецепторов клонидина в ЯОП вызывает в эксперименте аналгезию, опосредованную опиоидными рецепторами [118]. Следует отметить, что введение морфина в область ЯОП вызывает у крыс обратимую налоксоном аналгезию [190].

Как аналгезия, вызванная повышенным АД, так и гипоалгезия у животных со спонтанной гипертензией устраняется после использования α -адреноблокаторов [230, 245, 250]. Повышенное артериальное давление

активирует симпатическую нервную систему, что приводит к усиленному выбросу норадреналина. Норадреналин, действуя через α -адренорецепторы, участвует в модуляции болевой чувствительности, активируя центральные тормозные механизмы, такие как барорефлекторные пути. Эти механизмы подавляют передачу болевых сигналов, что выражается в виде анальгезии или гипоалгезии. При применении α -адреноблокаторов происходит блокировка этих рецепторов, что препятствует действию норадреналина и, соответственно, отключает тормозной эффект на болевые пути. Таким образом, отменяется как анальгезия, вызванная повышенным АД, так и гипоалгезия у животных со спонтанной гипертензией. Тем не менее, данных о том, справедливо ли это в отношении людей, пока не ясно.

1.4 Клиническое значение нарушения модуляции боли, связанной с дисфункцией барорефлекса

Имеются свидетельства того, что нарушение функции барорефлекторного контроля не только изменяет субъективное восприятие боли, но и является фактором риска формирования хронической боли [40, 62, 66, 216, 243, 275, 278]. Указанные состояния, связанные с хроническим болевым синдромом, имеют несколько общих черт, включая изменение функции вегетативной нервной системы [23]. В частности, у многих пациентов с фибромиалгией наблюдается высокая распространенность ортостатической гипотензии [225]. И наблюдается отрицательная корреляция между чувствительностью барорефлекса, интенсивностью боли и тяжестью клинических жалоб, а ЧБР почти на 35 % ниже по сравнению со здоровыми женщинами из контрольной группы [40]. Кроме того, систолическое, диастолическое и среднее артериальное давление коррелируют с термической и ишемической болью у мужчин, но не у женщин, причем более высокое артериальное давление связано с более низкой болевой чувствительностью у мужчин [126, 127]. Наблюдаемые половые различия в

отношениях артериального давления и болевой чувствительности в сочетании со снижением ЧБР у женщин может представлять собой важный аспект, который частично объясняет преобладание у женщин состояний хронической боли, таких как фибромиалгия [138]. Также этим могут частично объясняться и половые различия в эффективности как фармакологических, так и нефармакологических методов лечения боли [56].

В крупном исследовании, включавшем в себя пациентов с цефалгией, артериальная гипертензия коррелировала со снижением боли [58] и хронических жалоб со стороны скелетно-мышечной системы [99]. Связь между АД и распространенностью/частотой хронической боли может быть опосредована нарушением функции барорецепторов, которое изменяет нормальный модулирующий эффект АД на восприятие боли [237]. Является ли изменение барорефлекторной функции фактором риска возникновения и сохранения хронической скелетно-мышечной боли и является ли усиление барорефлекторной функции фактором устойчивости, защищающим от хронизации боли – это вопросы, на которые еще предстоит ответить. Как показала работа Rossi D. M. et al. (2022) женщины, страдающие мигренью, демонстрировали достоверно более низкий уровень ЧБР, по сравнению с контрольной группой, при этом достоверного влияния уровня артериального давления на развитие болевого синдрома выявлено не было [146].

Барорефлекторная дисфункция и боль, опосредованная воспалением

ЧБР обратно пропорциональна воспалительным маркерам каротидного атеросклероза [267], субклиническому гипотиреозу [87] и гипертензии, вызванной беременностью [86]. Барорефлекторная дисфункция может возникать вторично по отношению к вегетативной дисфункции в ответ на очаговые или системные заболевания [270]. Хотя обычно считается, что вегетативная дисфункция является вторичной, будучи следствием хронического воспаления, новые исследования показывают, что во многих случаях вегетативная дисфункция фактически предшествует развитию некоторых из этих состояний. По сравнению со здоровыми людьми из контрольной группы, пациенты с риском развития ревматоидного

артрита имеют более низкую парасимпатическую активность и повышенную симпатическую активность, что проявляется снижением вариабельности сердечного ритма (ВСР) и увеличением частоты сердечных сокращений в состоянии покоя. Пациенты с высоким риском развития ревматоидного артрита демонстрируют кардио-парасимпатический/симпатический профиль, как и у пациентов, уже страдающих заболеванием [41, 281]. Более того, симпатический тонус положительно коррелирует с уровнем интерлейкина-6 в плазме у женщин в постменопаузе с артериальной гипертензией [74]. Таким образом, центральное симпатическое торможение снижает системные уровни ФНО- α у молодых здоровых небеременных женщин [279]. Эти клинические исследования демонстрируют четкую связь барорефлекса и системной вегетативной дисфункции с воспалением.

Исследования на животных показывают, что связь между вегетативной дисфункцией и воспалением зависит от двунаправленной связи между вегетативной нервной системой, нейроиммунными и воспалительными процессами [283, 284]. Таким образом, тяжесть воспаления не только опосредована иммунитетом, но также модулируется нервной и эндокринной системами. Периферические медиаторы воспаления, в частности интерлейкин- 1β и ФНО- α (фактор некроза опухоли-альфа), активируют афференты блуждающего нерва. Афферентное звено этого рефлекса задействует парасимпатические волокна блуждающего нерва, выделяющие ацетилхолин, который деактивирует макрофаги, предотвращая секрецию воспалительных цитокинов, и ингибирует синтез TNF- α в иннервируемых иммунных органах, включая печень, селезенку и сердце [209, 291]. Более того, активация барорефлекса уменьшает миграцию нейтрофилов и синовиальные концентрации воспалительных цитокинов ФНО- α , интерлейкин- 1β и интерлейкин-6 у крыс путем ингибирования симпатической активности на экспериментальной модели артрита коленного сустава [47]. Провоспалительные эффекты симпатической же нервной системы включают усиление продукции цитокинов, таких как интерлейкин-6 (IL-6), интерлейкин- 1β (IL- 1β) и фактор некроза опухолей-альфа (TNF- α), увеличение сосудистой проницаемости, что

позволяет большему количеству иммунных клеток проникать в ткани, и стимулирование миграции нейтрофилов и макрофагов к месту воспаления через высвобождение хемоаттрактантов. Симпатическая нервная система также активирует клетки врожденного иммунитета, усиливая их фагоцитарную активность и выработку реактивных форм кислорода, и регулирует адаптивный иммунитет, влияя на Т- и В-лимфоциты. Эти механизмы обеспечивают быструю мобилизацию иммунного ответа при острой инфекции или травме, однако хроническая активация может приводить к патологическим воспалительным состояниям, таким как хронические воспалительные заболевания и аутоиммунные расстройства [213].

Несомненно, существует связь между барорефлексом и воспалением [159]. Барорефлекторная активация ослабляет миграцию нейтрофилов и синовиальные уровни провоспалительных цитокинов (ФНО, интерлейкин-1 β и интерлейкин-6), но не противовоспалительного цитокина (интерлейкин-10) [47]. Барорефлекторная дисфункция также модулирует локальное и системное воспаление в моделях воспаления на животных [55]. Автономная регуляция медиаторов воспаления действует либо непосредственно на ноцицепторы, либо опосредованно. Симпатические нервные окончания производят и высвобождают воспалительные медиаторы, которые способствуют восприятию боли [266] и хронизации боли [77]. Кроме того, афферентная передача ноцицептивных сигналов может напрямую модулировать другие компоненты воспаления, включая экстравазацию плазмы и функцию нейтрофилов [164]. Симпатический вклад в гипералгезию также был продемонстрирован у людей [100] и хорошо описан при нейропатических болевых состояниях, таких как сложные регионарные болевые синдромы.

Дисфункция барорефлекса и периоперационная боль.

Естественно, вышеописанные эффекты барорефлекторной дисфункции крайне принципиальны с точки зрения врача анестезиолога-реаниматолога (рисунок 3).

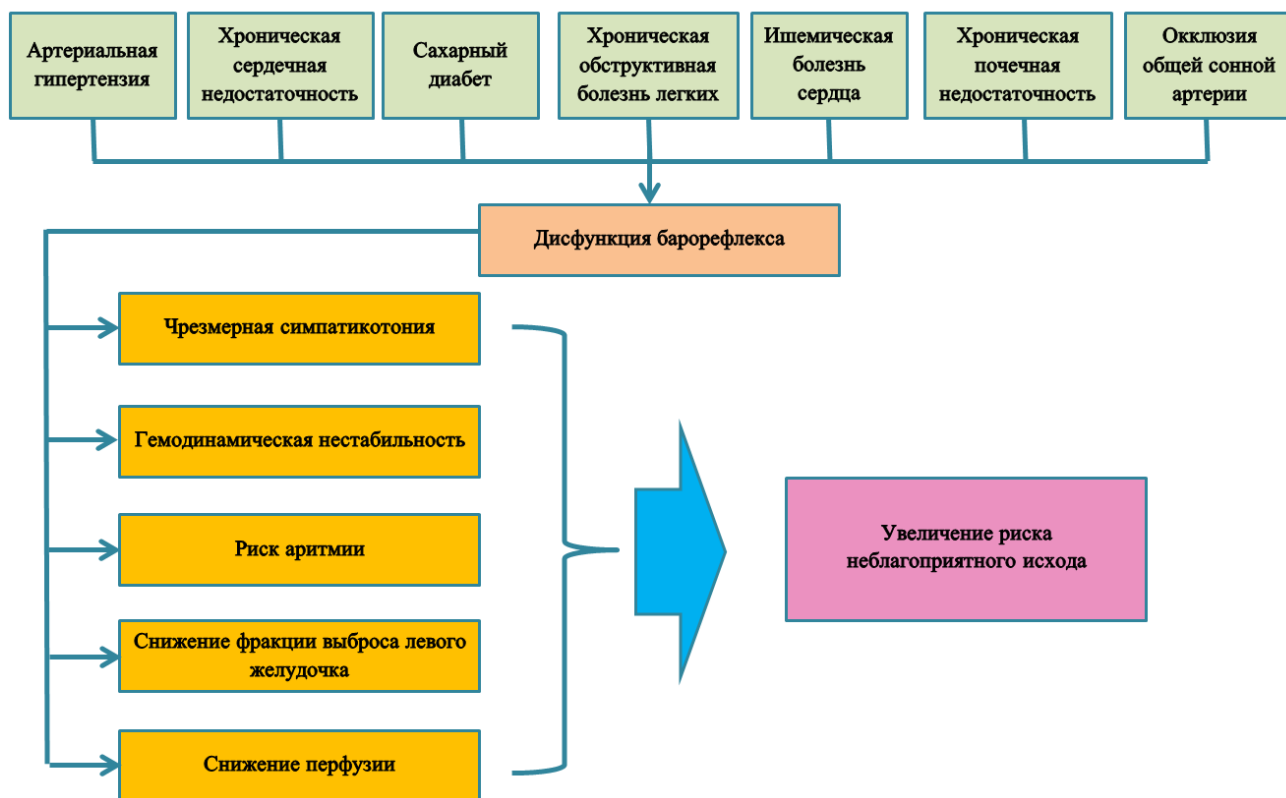


Рисунок 3 – Влияние сопутствующих заболеваний на чувствительность барорефлекса и исход

Довольно большое количество факторов приводят к потенциальной дисфункции барорефлекса перед операцией (рисунок 4), но она может возникать и в послеоперационный период [270].

Было обнаружено [221], что предоперационная барорефлексная чувствительность и эфферентная сердечная парасимпатическая активность коррелируют с уровнем послеоперационной боли. Пациенты с более высокой барорефлексной чувствительностью и активностью парасимпатической системы испытывали меньшую боль после различных видов хирургических вмешательств, что указывает на общий эффект автономной нервной системы на восприятие боли. Исследование France и Katz (1999) [133] рассматривало влияние артериального давления на послеоперационную боль и показало, что у мужчин с артериальной гипертензией уровень боли ниже. Изменение ЧБР вследствие терапевтических мероприятий изменяет восприятие боли [191, 65].



Примечание – ИБС – ишемическая болезнь сердца, ХБП – хроническая болезнь почек, ФП – фибрилляция предсердий, ОСА – обструктивное сонное апноэ, АГ – артериальная гипертензия, ЧБР – чувствительность барорефлекса

Рисунок 4 – Роль барорефлекса в развитии острой и хронической боли при сопутствующих заболеваниях

В целом, проведенные исследования подчеркивают важность учета физиологических и психологических параметров в прогнозировании и управлении послеоперационной болью, а также необходимость индивидуализированного подхода к каждому пациенту в зависимости от его предоперационного состояния. Необходима дальнейшая работа для определения роли снижения ЧБР в периоперационные нежелательные явления, послеоперационную боль и вероятность развития стойкой боли после операции.

1.5 Оценка барорефлекса и роль длительности произвольного порогового апноэ в функциональной кардиореспираторной оценке

С учетом вышесказанного и укрепляющегося понимания роли функционального состояния кардиореспираторной системы, и артериального барорефлекса, в частности, в исходе периоперационного периода, вопрос о его оценке в предоперационный период становится все более актуальным.

Одним из способов оценки функции барорецепторов является измерение чувствительности барорефлекса (ЧБР), которая обычно определяется взаимосвязью между изменением АД и соответствующим изменением интервала R-R (RR-И) [206, 247]. Большинство методик оценивают изменение частоты сердечных сокращений в зависимости от изменения САД [38, 104, 148, 162, 163, 254].

Пороговые значения нормального и аномального барорефлекса были впервые предложены авторами, изучавшими вегетативный тонус и рефлекс после инфаркта миокарда [52, 163]. В настоящее время, норма ЧБР определяется как > 6 мс/мм рт. ст., умеренная дисфункция – 3-6 мс/мм рт. ст., тяжелая дисфункция – < 3 мс/мм рт.ст. Тем не менее, производить интерпретацию уровня ЧБР необходимо в контексте пола, возраста, циркадного ритма и, возможно, других параметров, что делает применение указанного параметра в практической деятельности сложной задачей. У женщин чувствительность барорефлекса может быть на 50 % ниже, чем у мужчин [17], что связано с более низким АД и эстрогенопосредованным центральным торможением симпатического тонуса и периферической вазодилатацией [98]. ЧБР колеблется в течение репродуктивного цикла, увеличиваясь в середине лютеиновой фазы, когда уровни эстрогена и прогестерона повышены [193], что способствует развитию осложнений, таких как ортостатическая гипотензия и тяжелая гипотензия с послеродовым кровотечением [61]. Во время беременности [151] и в период овуляции чувствительность его снижена [152]. Кроме того, наблюдается возрастное снижение ЧБР, что является результатом повышения жесткости артериальной

стенки и последующего снижения способности барорецепторных механорецепторов к детекции изменений артериального давления [50, 249].

Фармакологические методы наиболее часто упоминаются в исследованиях барорефлекторной функции. При их использовании ЧБР определяется как наклон линии регрессии, нанесенной на диаграмму распределения соответствующих пар значений САД и RR-И. Оценивается вагусный компонент ЧБР при использовании вазопрессорных препаратов (например, фенилэфрин) или симпатический компонент при применении сосудосуживающих препаратов (например, нитроглицерин) [163]. Метод является золотым стандартом для исследований, доказавших, что низкий уровень ЧБР, обладает хорошей прогностической ценностью в оценке риска неблагоприятного исхода и на основе этого метода разработаны нормы ЧБР и критерии барорефлекторной дисфункции [38, 163].

Метод не лишен недостатков - трудно выбрать точные моменты, в которые изменяются САД и RR-интервал (RR-И) после введения вазоактивного препарата. Метод с фенилэфрином оценивает только часть барорефлекторной дуги: максимальное вовлечение барорецепторов за счет значительных изменений САД (фазовый компонент), но не базальную активность за счет естественных колебаний САД (тонический компонент) [104]. Вазоактивные препараты могут напрямую влиять на трансдукционные свойства барорецепторов, а также на центральные компоненты и СА-узел, оценивая полную способность системы – не только барорецепторов – вызывать вагусный ответ [163]. Кроме того, введение вазоактивных препаратов может представлять риск для некоторых участников.

Функциональные методы

Методы оценивают резкие изменения АД, вызываемые физиологическими манипуляциями (4-я фаза Вальсальвы или шейная камера). ЧБР оценивается также путем измерения наклона кривой, аналогично фармакологическим методам и является альтернативой, когда назначение вазоактивных препаратов невозможно. Маневр Вальсальвы не следует использовать у пациентов с выраженной желудочковой дисфункцией [163].

Метод последовательностей [104, 119, 137, 141, 206, 255, 256]

Метод включает в себя анализ ряда измерений АД и частоты сердечных сокращений (ЧСС) с определением последовательностей увеличения или уменьшения САД и RR-И. Затем оцениваются и усредняются линейные наклоны выбранных последовательностей. Выбор последовательностей (≥ 3 комплексов) основан на эмпирическом установлении пороговых значений САД, RR-И и коэффициента корреляции. Во время измерения дыхание либо регулируется метрономом, либо корректируется с учетом частоты дыхания путем ее оценки по пиковой амплитуде высокочастотной ВСР. Оценивает спонтанный ЧБР на основе естественных колебаний САД. Метод не требует применения вазоактивных фармакологических средств и позволяет оценить асимметричное нарушение брадикардических и тахикардических барорефлексов, наблюдаемое, например, у больных сахарным диабетом [243]. Его надежность выше, чем у кросс-спектрального анализа при некоторых заболеваниях, например, при хронической сердечной недостаточности [141].

Тем не менее, метод занижает и переоценивает ЧБР по сравнению с фармакологическими методами с применением фенилэфрина и нитропрусида, соответственно, что затрудняет сравнение различных исследований. Естественные колебания часто вызваны характером вентиляции и полученная ЧБР может находиться под влиянием глубины и частоты дыхания. Однако это влияние может не иметь существенного значения [48]. Количество последовательностей для анализа может быть меньше или вообще отсутствовать в течение долгого периода у пациентов с нарушением ЧБР (диабетиков, гипертоников) [104].

Кросс-спектральные методы [36, 37, 90, 141, 145, 163, 178, 184, 212]

Анализ определенной частотной области, при котором локализованные во времени сигналы RR-И и САД (временные ряды) преобразуются в частотную последовательность. Затем алгоритмы вычисляют спектральную мощность RR-И и САД. Существуют также математические методики отделения небарорефлекторных взаимодействий [90, 145]. Как и метод последовательностей,

указанная методика оценивает спонтанный ЧБР на основе естественных колебаний АД. Использование передаточной функции, однако, позволяет оценить ЧБР с клинической точностью в условиях низкого отношения сигнал/шум и/или нарушения барорефлекторной функции. Надежность оценки ЧБР, однако, снижается у пациентов с тяжелой эктопической активностью из-за необходимости записи продолжительностью ≥ 3 минут для приемлемой точности [163]. Метод трудно использовать при патологических состояниях с низкой когерентностью (например, хронической сердечной недостаточностью). Тем не менее, эту проблему можно решить с помощью функции передачи.

Некоторые алгоритмы, используемые для расчета ЧБР (например, ауторегрессионные методы, передаточная функция), игнорируют небарорефлекторные влияния, влияющие на САД и RR-И, такие как дыхание и центральные механизмы, и которые в результате влияют на низкочастотный диапазон и могут влиять на оценку ЧБР [145, 178].

Проба с задержкой дыхания на вдохе

Проба с задержкой дыхания после глубокого вдоха предназначалась для изучения функции дыхания [16, 60, 174, 241, 293]. Это простой тест, отражающий толерантность организма к транзиторной гипоксемии и гиперкапнии при различных патологических состояниях [185, 289]. Для его проведения пациента просят сделать полный, но не слишком глубокий вдох и задержать дыхание как можно дольше, насколько это возможно. Нормальный результат составляет более 25-30 секунд по разным данным [4, 185], в то время как результат менее 25-30 секунд указывает на плохой кардиореспираторный резерв (СЛР) и хорошо коррелирует с другими функциональными кардиопульмонарными тестами (например, тест 6 минутной ходьбы) [289].

Несмотря на свою простоту, патофизиология обеспечения длительности произвольного порогового апноэ представляет собой комплекс механизмов и задействованных нейрогуморальных процессов [208].

Добровольная задержка дыхания начинается с подавления дыхательного рефлекса за счет активности кортикальных областей головного мозга, включая

лобные доли, базальные ганглии и продолговатый мозг. Эти области координируют торможение активности дыхательных нейронов, расположенных в продолговатом мозге, которые в норме обеспечивают автоматическое дыхание. Исследования с использованием функциональной магнитно-резонансной томографии показали, что в процессе апноэ активируются субкортексные структуры такие, как таламус и инсулярная кора, что подтверждает важность интеграции сигналов между корковыми и стволовыми центрами [14].

Периферические и центральные хеморецепторы играют ключевую роль в регуляции задержки дыхания. В периферических хеморецепторах (каротидных и аортальных телах) чувствительность к изменениям парциального давления кислорода (P_{aO_2}) и углекислого газа (P_{aCO_2}) стимулирует рефлекторные сигналы для возобновления дыхания, что отражается в сильной корреляционной связи между длительностью задержки дыхания и чувствительностью периферических хеморецепторов [14]. Центральные хеморецепторы, расположенные в продолговатом мозге, реагируют на изменения pH и CO_2 в спинномозговой жидкости. Накапливающийся CO_2 вызывает гиперкапнию, которая является основным стимулом для прерывания апноэ.

В процессе задержки дыхания наблюдаются следующие кардиоваскулярные эффекты:

- Брадикардия: снижение частоты сердечных сокращений за счет активации парасимпатической нервной системы. Это помогает снизить потребление кислорода, перенаправляя его к жизненно важным органам (Gross et al., 1976);
- Периферическая вазоконстрикция: сужение сосудов конечностей направляет кровоток в мозг и сердце, поддерживая их функционирование в условиях гипоксии [166];
- Повышение артериального давления: за счет увеличения сопротивления сосудов и давления в грудной клетке.

Задержка дыхания может вызывать активацию сплено-сокращения, приводя к увеличению циркулирующих эритроцитов. Это обеспечивает временный рост кислородной емкости крови и улучшает переносимость гипоксии [210].

Метаболизм определяет скорость потребления кислорода (O_2) и выработки CO_2 , которые являются ключевыми факторами, ограничивающими продолжительность задержки дыхания. Основные аспекты метаболического влияния:

1. Скорость потребления кислорода: чем выше метаболическая активность, тем быстрее снижается уровень O_2 в крови. Люди с низким уровнем базального метаболизма могут дольше сохранять апноэ [210].

2. Накопление углекислого газа: Метаболизм генерирует CO_2 , который вызывает гиперкапнию. Рост $PaCO_2$ в артериальной крови стимулирует хеморецепторы, инициируя рефлексорное дыхание.

Длительность задержки дыхания определяется, в том числе балансом между метаболической активностью и устойчивостью диафрагмы. Высокий уровень метаболизма ускоряет накопление CO_2 , увеличивая нагрузку на диафрагму. Тренировка, направленная на улучшение толерантности к гипоксии и силы диафрагмы, снижает субъективное восприятие дискомфорта и увеличивает длительность апноэ. Тем не менее, данный фактор имеет минимальное значение в предоперационный период [2].

В целом, длительность пробы определяется функциональным состоянием кардиореспираторной системы, в первую очередь – периферическим хеморефлексом и связанным с ним реципрокным взаимоотношением артериальным барорефлексом [288]. Как показали фундаментальные исследования, длительность произвольного порогового апноэ связана сильной корреляционной связью с чувствительностью барорефлекса, оцениваемой с помощью фармакологической пробы [286], позволяя неинвазивно и точно диагностировать дисфункцию барорефлекса, в том числе и предоперационный период [287].

Таким образом, тест с задержкой дыхания является ценным инструментом функциональной кардиореспираторной оценки, а оценка длительности произвольного порогового апноэ является потенциальным прогностическим маркером выраженности боли.

1.6 Заключение по обзору литературы

Современное не самое оптимальное качество лечения послеоперационной боли характерно не только для Российской Федерации и является общемировой проблемой. Кроме того, лапароскопические операции в гинекологии не только не являются исключением из этого правила, но и связаны с наиболее сильной послеоперационной болью.

Барорефлекторная дисфункция играет значительную роль в восприятии боли и может существенно влиять на состояние пациента. Барорефлексы регулируются барорецепторами, расположенными в каротидных синусах и дуге аорты, которые реагируют на растяжение стенок сосудов при изменении давления. Барорецепторы передают сигналы в центральную нервную систему, включая ядра ствола мозга, такие как ядро одиночного тракта, что в свою очередь может влиять на активность других областей мозга, ответственных за восприятие боли. При дисфункции барорефлексов нарушается передача этих сигналов, что может усилить восприятие боли. Барорефлекторные механизмы участвуют в поддержании адекватного кровоснабжения органов и тканей. При дисфункции может нарушаться кровоток, что приводит к ишемии и дополнительному болевому синдрому. Пониженное или повышенное артериальное давление вследствие дисфункции барорефлекса может изменять восприятие боли через изменение чувствительности нервных окончаний.

Барорефлексы тесно связаны с работой автономной нервной системы, регулирующей ответ организма на стресс и боль. Дисфункция барорефлекса может привести к дисбалансу между симпатической и парасимпатической

активностью, что усугубляет болевые ощущения. Например, гиперактивность симпатической нервной системы может усиливать болевые сигналы и приводить к хронизации болевого синдрома. Длительная барорефлекторная дисфункция может способствовать развитию тревожных и депрессивных состояний, которые также усиливают восприятие боли. Хронический стресс, связанный с постоянными колебаниями артериального давления, может изменять центральные болевые механизмы и увеличивать чувствительность к боли.

Понимание роли дисфункции барорефлекса в восприятии боли важно для диагностики и выбора методов лечения. Оценка барорефлекторной функции может помочь в выявлении пациентов с высоким риском хронической боли. Лечение барорефлекторной дисфункции может включать медикаментозную терапию и физиотерапевтические методы.

Тест с задержкой дыхания зарекомендовал себя, как простой, безопасный и точный метод оценки кардиопульмонарных резервов, чья прогностическая ценность в определении пациентов с высоким риском тяжелого послеоперационного болевого синдрома вызывает определенный интерес.

Выявление пациентов, предрасположенных к гиперальгезии и выраженной острой послеоперационной болью, является вызовом для врача анестезиолога, поскольку, несмотря на широкий спектр методов и препаратов, проблема разработки индивидуального плана периоперационного обезболивания является сложной.

Одним из преимуществ применения дексмететомидина является то, что он значительно снижает высвобождение катехоламинов, тем самым ослабляя повышение системного сосудистого сопротивления и частоты сердечных сокращений. Другим потенциальным преимуществом дексмететомидина является его механизм, опосредованный α_2 -рецепторами, что может улучшать антиноцицептивный потенциал у пациентов с барорефлекторной дисфункцией. Наконец, опиод-сберегающий эффект адьювантного применения дексмететомидина у пациентов с дисфункцией барорефлекса потенциально может снизить риск девиаций гемодинамических и респираторных параметров.

Перспективным также представляется применение инновационных селективных агонистов опиоидных рецепторов, поскольку у пациентов со сниженными кардиореспираторными резервами побочные эффекты наркотических анальгетиков проявляются особенно часто и могут значительно усложнять течение послеоперационного периода.

ГЛАВА 2

ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертация выполнена на кафедре анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии на базе Клиники ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России. Согласие на участие в исследовании получено во всех случаях, включение в исследование осуществлялось только после его оформления. Исследование прошло экспертизу Независимого этического комитета ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России (протокол от 20 ноября 2023 года № 48).

2.1 Протокол исследования

Осуществление ответа на поставленные задачи проводилось в 3 этапа.

Первый этап

Первый этап исследования был посвящен оценке факторов риска выраженного послеоперационного болевого синдрома, анализу роли длительности произвольного порогового апноэ в его развитии, а также разработке модели прогнозирования выраженного болевого синдрома.

Вид исследования: проспективное наблюдательное.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- проведение лапароскопической гинекологической операции;
- плановый характер оперативного вмешательства.

Критерии исключения:

- отсутствие согласия на участие в исследовании;
- конверсия в открытую операцию;
- анамнез зависимости от алкоголя, наркотических и иных препаратов, влияющих на центральную нервную систему;

- психиатрические заболевания;
- беременность и лактация;
- респираторные заболевания, сопровождающиеся значимыми изменениями спирометрических показателей;
- ожирение.

Первичные целевые точки:

1. Выраженность послеоперационного болевого синдрома по числовой рейтинговой шкале (ЧРШ).

2. Частота интенсивного болевого синдрома (ЧРШ на любом этапе исследования 7 и более баллов).

Этапы исследования:

- сразу после операции;
- 15 мин.: по прошествии 15 мин;
- 30 мин.: по прошествии 30 мин.
- Перевод в послеоперационную палату:
 - 6 часов: по прошествии 6 часов;
 - 24 часа: по прошествии 1 суток.

Второй этап

Вид исследования: проспективное рандомизированное исследование.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- проведение лапароскопической гинекологической операции;
- плановый характер оперативного вмешательства;
- отсутствие декомпенсированных сопутствующих заболеваний, соответствующих физическому статусу 3 и более классу Американского общества анестезиологов (ASA – физический статус пациентов);
- высокая вероятность интенсивного послеоперационного болевого синдрома согласно разработанной шкале.

Критерии исключения:

- ожирение;
- гиперчувствительность к применяемым для анестезии препаратам;
- частота сердечных сокращений перед операцией менее 50 ударов в минуту;
- анамнез зависимости от алкоголя, наркотических и иных препаратов, влияющих на центральную нервную систему;
- психиатрические заболевания;
- беременность или лактация;
- конверсия в лапаротомию.

Пациентки были случайным образом распределены в группу лечения и контрольную группу с помощью генератора случайных чисел, блоками по 10 человек, до начала операции. Анестезиолог, проводящий анестезию, не был информирован о распределении.

Группы исследования

- Группа лечения (группа Д): Инфузия дексмететомидина в дозе 0,4 мкг/кг/ч, начиная с индукции анестезии;
- Контрольная группа (группа К): введение с аналогичной скоростью физиологического раствора внутривенно.

Шприцы с дексмететомидином и 0,9 % физиологическим раствором были неразличимы и не имели этикеток. Инфузия дексмететомидина или физиологического раствора прекращалась при удалении троакара.

Первичные целевые точки:

- Интенсивность болевого синдрома на этапах:
 - Э0: в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ);
 - Э30: через 30 минут после поступления в отделение;
 - Э2: через 2 часа после поступления;
 - Э6: через 6 часов после окончания операции;
 - Э24: в первый послеоперационный день.

Вторичные исходы:

- Потребность в наркотических анальгетиках: Оценка потребности в дополнительных препаратах.
- Внеплановое купирование болевого синдрома: Запись случаев необходимости дополнительного вмешательства.
- Частота критических инцидентов. Изучались интраоперационные и послеоперационные гемодинамические и респираторные события:
 - гипоксемия (снижение SpO₂ менее 95 %);
 - артериальная гипотензия (снижение среднего артериального давления ниже 20 % от исходного или менее 70 мм рт. ст.);
 - брадикардия (снижение частоты сердечных сокращений менее 50 в мин.);
 - потребность в дополнительной терапии ПОТР.
- Параметры гемодинамики: частота сердечных сокращений и среднее артериальное давление на этапах анестезии:
 - T0: исходный уровень;
 - T1: до интубации трахеи;
 - T2: разрез;
 - T3: через 10 минут после инсуффляции CO₂;
 - T4: окончание операции;
 - T5: после экстубации.
- Избыточная седация и агитация.
- Удовлетворенность пациентов: оценка общего уровня удовлетворенности пациентов по окончании исследования.

Третий этап

Проведена оценка влияния послеоперационного применения неопиоидного анальгетика тафалгина на выраженность послеоперационного болевого синдрома у пациенток высокого риска.

Вид исследования: проспективное рандомизированное контролируемое исследование.

Критерии включения:

- возраст старше 18 лет;
- проведение лапароскопической гинекологической операции;
- плановый характер оперативного вмешательства;
- отсутствие декомпенсированных сопутствующих заболеваний, соответствующих физическому статусу 3 и более классу ASA;
- высокая вероятность интенсивного послеоперационного болевого синдрома согласно разработанной шкале.

Критерии исключения:

- ожирение;
- гиперчувствительность к применяемым для анестезии препаратам;
- частота сердечных сокращений перед операцией менее 50 ударов в минуту;
- анамнез зависимости от алкоголя, наркотических и иных препаратов, влияющих на центральную нервную систему;
- психиатрические заболевания;
- беременность или лактация;
- конверсия в лапаротомию.

Рандомизация осуществлялась генератором случайных чисел блоками по 0 пациентов. Анестезиолог, проводящий анестезиологическое обеспечение, не был информирован о распределении.

Группы исследования:

- Группа лечения (группа Т): получала тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид (Тафалгин) в дозе 4 мг подкожно, 3 раза в сутки после окончания операции.

- Контрольная группа (группа К): вводили физиологический раствор аналогичного объема и кратности, метод введения также подкожный.

Первичные целевые точки:

- Выраженность послеоперационной боли на этапах:
 - Э0: в ОРИТ,
 - Э30: через 30 минут после поступления в отделение,
 - Э2: через 2 часа после поступления,
 - Э6: через 6 часов после окончания операции,
 - Э24: в первый послеоперационный день.

Вторичные целевые точки:

- Суммарные дозы опиоидов для послеоперационного обезболивания.
- Внеплановое купирование выраженного болевого синдрома: запись случаев необходимости дополнительного вмешательства.
- Частота критических инцидентов:
 - снижение сатурации менее 95 %;
 - снижение среднего артериального давления ниже 20 % от исходного или менее 70 мм рт. ст.;
 - снижение частоты сердечных сокращений менее 50 в мин;
 - болезненные ощущения в области введения препарата.
- Оценка необходимости дополнительных терапевтических вмешательств для лечения тошноты и рвоты.
- Наличие избыточной седации и агитации.
- Удовлетворенность пациентов.

2.2. Характеристика методов обследования

Проба с максимальной задержкой дыхания на вдохе

Метод используется для оценки функциональных возможностей дыхательной системы и состояния дыхательных центров. Этот тест измеряет

время, в течение которого человек может задерживать дыхание после глубокого вдоха. Ниже описан процесс проведения этой пробы:

- *Инструктаж пациента:* объясните пациенту цель и методику пробы. Пациенту следует знать, что он будет задерживать дыхание на максимально возможное время после глубокого вдоха.
- *Подготовка пациента:* пациент должен быть в удобной позе, сидя или стоя. Рекомендуется провести пробу в спокойной обстановке, чтобы минимизировать влияние внешних факторов на результаты.
- *Глубокий вдох:* пациент делает максимально глубокий вдох через нос или рот. Важно, чтобы вдох был максимальным, чтобы легкие полностью наполнились воздухом.
- *Задержка дыхания:* пациент задерживает дыхание на высоте вдоха максимально возможное время. В этот момент необходимо зафиксировать время начала задержки дыхания с помощью секундомера. Пациенту не следует напрягаться или закрывать нос и рот руками, чтобы обеспечить естественное задержание дыхания.
- *Измерение времени:* медицинский работник или ассистент фиксирует время от начала задержки дыхания до момента, когда пациент больше не может удерживать дыхание и вынужденно выдыхает. Важно фиксировать время с точностью до секунд. Остановка секундомера производится в момент начала выдоха.
- *Запись результатов:* запишите результат в медицинскую документацию. Процедуру можно повторить несколько раз (обычно 2-3 раза) для получения более точного среднего значения [9].

Применяемые шкалы

1. Шкала физического статуса ASA (таблица 1).

Таблица 1 – Шкала физического статуса ASA (Американское общество анестезиологов)

Класс	Характеристика
1	Здоровые пациенты
2	Пациенты с умеренными систематическими заболеваниями без функциональных ограничений
3	Пациенты с тяжелыми систематическими заболеваниями, с функциональными ограничениями
4	Пациенты с тяжелыми систематическими заболеваниями, представляющие угрозу жизни
5	Терминальные пациенты, с высокой вероятностью летального исхода, с операцией или без нее
E	Экстренные операции

2. Шкала катастрофизации боли (Pain Catastrophizing Scale, PCS) [260].

Шкала PCS используется для оценки степени катастрофизации или чрезмерно негативной оценки боли, у пациентов. Баллы по шкале катастрофизации боли складываются следующим образом: 13 утверждений, на которые пациенты отвечают, оценивая, насколько часто они испытывают определенные мысли и чувства, связанные с болью. Ответы оцениваются по 5-балльной шкале Лайкерта:

- 1) Никогда (0 баллов);
- 2) Редко (1 балл);
- 3) Иногда (2 балла);
- 4) Часто (3 балла);
- 5) Очень часто (4 балла).

Утверждения на шкале PCS направлены на оценку трех компонентов катастрофизации: беспомощности, увеличенного внимания к боли (руминации) и преувеличения (увеличения чувства угрозы). Примеры утверждений включают такие фразы, как "Я продолжаю думать о том, как сильно это болит" или "Я чувствую, что не могу вынести эту боль".

Пациенту предлагается оценить каждое утверждение, основываясь на своих переживаниях в последние несколько недель. Сумма баллов по всем

утверждениям дает общий балл PCS, который может варьироваться от 0 до 52. Высокий общий балл указывает на высокий уровень катастрофизации боли, что может быть связано с повышенным восприятием боли и ухудшением клинического состояния.

Вопросы шкалы катастрофизации боли (PCS):

- 1) Я продолжаю думать о том, как сильно это болит.
- 2) Я чувствую, что не могу вынести эту боль.
- 3) Мне кажется, что боль никогда не закончится.
- 4) Я не могу остановиться думать о боли.
- 5) Я чувствую, что боль сильнее, чем я могу вынести.
- 6) Я беспокоюсь, что боль ухудшится.
- 7) Я не могу думать о чем-либо, кроме боли.
- 8) Я боюсь, что боль не прекратится.
- 9) Я постоянно вспоминаю боль.
- 10) Я чувствую беспомощность из-за боли.
- 11) Я думаю, что боль нарушит мою жизнь.
- 12) Я ощущаю, что боль контролирует мою жизнь.
- 13) Я думаю, что боль разрушит меня.

3. Шкала генерализованного тревожного расстройства (Generalized Anxiety Disorder–7 (GAD-7) [5, 15].

Пациенту предлагается оценить, насколько часто он испытывал каждый симптом за последние две недели.

Вопросы шкалы GAD-7:

- 1) Чувство нервозности, тревожности или напряженности.
- 2) Неспособность остановиться или контролировать беспокойство.
- 3) Слишком сильное беспокойство о разных вещах.
- 4) Трудности с расслаблением.
- 5) Неспособность сидеть спокойно из-за беспокойства.
- 6) Раздражительность или нетерпеливость.

7) Чувство страха, что что-то ужасное может случиться.

Оценка каждого утверждения:

- Нет вообще (0 баллов);
- периодически (1 балл);
- Большую часть времени (2 балла);
- Ежедневно (3 балла).

Интерпретация результатов:

Для получения общего балла GAD-7 складываются баллы за все 7 вопросов.

Общий балл может варьироваться от 0 до 21. Баллы 15-21: тяжелая тревожность.

Интерпретация:

- Значение 10 и выше обычно используется в качестве порогового значения для определения случаев генерализованного тревожного расстройства;
- Пациенты с высоким уровнем тревожности (10 и выше) могут нуждаться в дополнительной оценке и интервенциях, включая психотерапию и медикаментозное лечение.

Шкала GAD-7 также помогает в мониторинге изменений уровня тревожности у пациента во время и после лечения.

4. Опросник депрессии анкеты состояния здоровья (PHQ-9) [160]

Это инструмент для скрининга, диагностики, мониторинга и измерения тяжести депрессии. Шкала включает 9 вопросов, которые соответствуют девяти диагностическим критериям для депрессивных расстройств в DSM-IV.

- 1) Мало интереса или удовольствия от выполнения каких-либо дел.
- 2) Чувство подавленности, депрессии или безнадежности.
- 3) Проблемы с засыпанием, поддержанием сна или, наоборот, слишком долгий сон.
- 4) Чувство усталости или нехватки энергии.
- 5) Плохой аппетит или чрезмерный аппетит.
- 6) Чувство неуверенности в себе, ощущение, что вы подвели себя или свою семью, или чувство неудачи.

7) Трудности с концентрацией внимания на выполнении задач, например, чтении газет или просмотре телевизора.

8) Замедленность движений или, наоборот, беспокойство и суетливость, которые окружающие могут заметить.

9) Мысли, что лучше было бы умереть или навредить себе.

Оценка каждого утверждения:

- Ни одного дня (0 баллов)
- Несколько дней (1 балл)
- Более половины дней (2 балла)
- Почти каждый день (3 балла)

Интерпретация результатов:

Для получения общего балла PHQ-9 складываются баллы за все 9 вопросов. Общий балл может варьироваться от 0 до 27. Уровень депрессии оценивается по сумме баллов (таблица 2).

Таблица 2 – Интерпретация результатов опросника Patient Health Questionnaire-9

Общий балл	Выраженность депрессии
1-4	Минимальная депрессия
5-9	Легкая депрессия
10-14	Умеренная депрессия
15-19	Тяжелая депрессия
20-27	Крайне тяжелая депрессия

Клиническое значение:

- Общий балл 10 и выше используется в качестве порогового значения для определения случаев депрессии, требующих дальнейшей оценки и вмешательства.
- Пациенты с высоким уровнем депрессии (10 и выше) могут нуждаться в дополнительной диагностике и лечении, включая психотерапию и медикаментозное лечение.

Шкала PHQ-9 также помогает в мониторинге изменений уровня депрессии у пациента во время и после лечения.

RHQ-9 является надежным и валидным инструментом для скрининга депрессии и может использоваться в различных медицинских и психологических контекстах для оценки и мониторинга состояния пациентов.

5. Числовая рейтинговая шкала. С помощью нее оценивали уровень боли в покое и при движении [234] (рисунок 5).



Рисунок 5 – Числовая рейтинговая шкала боли

Выраженной болью считали уровень 7-10 баллов [297].

6. Шкала седации Ramsay. Глубина седативного эффекта анестезии, значение ≥ 4 определяли как избыточную [265] (таблица 3).

Шкала включает 6 уровней седации.

Таблица 3 – Шкала седации Ramsay

Оценка	Состояние пациента
1	тревожный, возбужденный или агрессивный: пациент беспокоен, агрессивен или тревожен
2	кооперативный, ориентированный и спокойный: пациент спокоен, кооперативен и полностью ориентирован
3	реагирует только на команды: пациент реагирует на команды, но не полностью бодрствует
4	быстро реагирует на легкий физический стимул: пациент засыпает, но быстро просыпается при легком физическом стимуле, таком как прикосновение
5	медленно реагирует на сильный физический стимул: пациент глубоко засыпает, просыпается только при ильном физическом стимуле
6	не реагирует на стимулы: пациент не реагирует ни на какие стимулы, находится в глубокой седации

Интерпретация результатов:

- Уровни 1-3: Легкая седация. Пациент бодрствует или легко пробуждается.
- Уровень 4: Умеренная седация. Пациент засыпает, но легко пробуждается при легком физическом стимуле.
- Уровни 5-6: Глубокая седация. Пациент глубоко спит и реагирует только на сильные стимулы или не реагирует вообще.

7. Шкала Ricker применялась для выявления ажитации, которую фиксировали при выявлении значения ≥ 5 [117] (таблица 4).

Таблица 4 – Шкала Ricker

Баллы	Описание	Причина
7	Опасное возбуждение	Пытается удалить с себя аппаратуру или подняться с постели, мечется, нападает на людей
6	Сильное возбуждение	Остается беспокойным, несмотря на сильные уговоры; кусает эндотрахеальную трубку; требуется фиксация
5	Возбуждение	Стремительные или беспокойные движения; успокаивается уговорами
4	Спокойствие	Спокойный; легко реагирует; в состоянии следовать инструкциям
3	Седация	Трудно разбудить; реагирует на словесные подсказки или осторожное встряхивание, но потом снова отключается
2	Сильная седация	Необщительный; реагирует на физические стимулы, но не речью; может двигаться спонтанно
1	Отсутствие реакции	Необщительный; мало или вообще не отвечает на болевые стимулы

8. Удовлетворенность пациентов послеоперационным обезболиванием оценивалась по 5-балльной шкале [143], от 1 балла при полной неудовлетворенности до 5 при полной удовлетворенности.

9. Послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР) оценивались по 4-балльной вербальной шкале [176, 285]:

- 0 баллов – нет ПОТР,
- 1 балл – легкая тошнота,
- 2 балла – умеренная тошнота,

- 3 балла– выраженная тошнота,
- 4 балла – тошнота и рвота.

11. Опросник QoR-15 [257].

QoR-15 (Опросник качества восстановления) – это валидированный опросник, предназначенный для оценки качества восстановления пациента после анестезии и операции. Он измеряет несколько аспектов восстановления, уделяя внимание как физическому, так и эмоциональному состоянию пациента. Опросник состоит из 15 вопросов и оценивает восстановление пациента через 24 часа после операции.

Измеряемые параметры QoR-15:

1) Физический комфорт: оценка боли, тошноты и других физических неудобств.

2) Эмоциональное состояние: включает вопросы об уровне тревожности, депрессии и других эмоциональных проблемах.

3) Физическая независимость: оценка способности к движению, самообслуживанию и выполнению повседневных действий.

4) Психологическая поддержка: оценка удовлетворенности уходом и чувством поддержки.

5) Управление болью: оценка адекватности обезболивания.

Вопросы:

Опросник просит пациента оценить свой опыт восстановления по различным параметрам, таким как:

- Могли ли вы вернуться к обычной активности?
- Чувствовали ли вы себя комфортно?
- Испытывали ли вы боль или тошноту?

Шкала ответов:

Каждый вопрос оценивается по шкале от 0 до 10:

- 0 = Никогда
- 10 = Все время

Оценка: общий балл варьируется от 0 до 150, причем более высокие баллы указывают на лучшее восстановление. Опросник QoR-15 помогает врачам оценить эффективность ухода после анестезии и выявить области для улучшения восстановления пациентов.

2.3 Характеристика анестезиологического обеспечения

Периоперационное обезбоживание осуществлялось в соответствии с методическими рекомендациями Федерации анестезиологов-реаниматологов России [10].

1. Преанальгезия: Кетопрофен: 100 мг внутривенно за 20 минут до разреза.

2. Интраоперационное обезбоживание:

- Анестезия: индукция пропофолом (2,0 мг/кг), фентанил (1,0 мкг/кг), рокуроний (0,8 мг/кг), оротрахеальная интубация.

- Основной этап анестезии: 4-6 % десфлуран в воздухе/кислороде (поток смеси 0,5-1 л/мин), контроль концентрации анестетика в конце выдоха для поддержания BIS (биспектральный индекс) от 40 до 60.

- Инфильтрация тканей: 0,5 % раствор ропивакаина или левобупивакаина, 5-7 мл на каждый порт.

- Профилактика тошноты и рвоты: 8 мг внутривенно дексаметазона в начале операции и 75 мкг внутривенно ондансетрона в конце операции.

- Искусственная вентиляция легких: контроль объема, поддержание парциального давления углекислого газа в конце выдоха от 30 до 40 мм рт. ст.

- Дополнительные препараты: введение дополнительного рокурония и фентанила при необходимости.

3. Послеоперационное обезбоживание:

- Парацетамол: 1 г внутривенно инфузия в течение 15 минут каждые 6 часов.

- Контролируемая пациентом анальгезия:

- в наблюдательном исследовании: 0,1 % раствор морфина, болюсы по 2 мл (2 мг) с локаутом в 5 минут без инфузии.
- в рандомизированных исследованиях: 0,05 % раствор морфина, болюсы по 2 мл (1 мг), локаут 10 минут, инфузия 1 мл/ч (0,5 мг/ч).
- Другие нестероидные противовоспалительные препараты и наркотические анальгетики назначались дежурным врачом, назначение фиксировалось в протоколе исследования.

4. Мониторинг и оценка

Оценка послеоперационной боли проводилась специалистом, не участвующим в наблюдении за пациентами и назначении лекарств, для снижения вероятности предвзятой оценки.

2.4 Применяемые методы статистического анализа данных

Анализ данных и применение статистических методов проводили в программном обеспечении MedCalc версия 19.1.3. на компьютере ASUS (операционная система Windows 10).

На этапе обсервационного исследования мощность выборки рассчитывалась исходя из превалентности интенсивного болевого синдрома 30 % и потенциального формирования 5 предикторов, что в итоге составило приблизительно 500 пациентов с учетом возможной потери данных.

Выраженность послеоперационной боли в среднем составляет $4 \pm 1,4$ по числовой рейтинговой шкале, что при мощности в 90 % и уровне значимости 5 % требует включения 42 пациентов в каждую группу для выявления различий в 1 балл по ЧРШ. Вследствие риска исключения пациентов, принято решение о наборе 120 пациентов (60 пациенток в группе исследования и 60 – в контрольной).

Оценка распределения данных проводилась с помощью критерия Шапиро-Уилка.

Коэффициент корреляции Спирмена использовался для оценки связи факторов с интенсивностью боли. Логистический регрессионный анализ использовался для выявления предикторов сильной боли методом пошагового включения факторов. Способность модели предсказывать сильную острую боль (NRS 7-10) измерялась с помощью ROC-анализа.

Пороговые значения, используемые для расчета чувствительности и специфичности, рассчитывались на основе критерия соответствия (наивысшая объединенная чувствительность и специфичность) [3]. Для параметров количественного характера с нормальным распределением для выявления значимости различий применяли тест Стьюдента, с распределением, отличающимся от нормального – тест Манна-Уитни, для качественных признаков критерий хи-квадрат, или точный тест Фишера при малой частоте признака.

Для оценки производительности модели и проверки её устойчивости были применены методы кросс-валидации и бутстрепинга. Эти методы позволили минимизировать вероятность переобучения, проверить обобщающую способность модели и оценить её стабильность на разных подвыборках данных.

Внутренняя валидация полученной модели осуществлялась с применением методов кросс-валидации и бутстрепинга.

Кросс-валидация проводилась с использованием подхода k-fold (5 складок). Для выполнения данного метода исходные данные были случайным образом разделены на пять равных частей (подвыборок или "folds"). На каждой итерации четыре части использовались для обучения модели, а оставшаяся часть – для её тестирования. Этот процесс повторялся 5 раз таким образом, чтобы каждая из частей данных один раз использовалась в качестве тестовой выборки, а остальные – для обучения.

На каждой итерации рассчитывались ключевые метрики качества модели, включая площадь под кривой ошибок (AUC-ROC), логарифмическую функцию потерь (Log Loss), коэффициент Брайера (Brier Score), чувствительность,

специфичность, точность (положительную прогностическую ценность), F-меру и общую точность. Итоговые значения метрик определялись как средние значения по всем пяти итерациям, а их стандартное отклонение использовалось для оценки вариативности результатов.

Для обеспечения случайности разбиений данных в каждой итерации использовалась опция перемешивания с фиксированным значением случайного начального числа, что обеспечивало воспроизводимость результатов.

Бутстрепинг использовался как альтернативный метод оценки устойчивости модели и проверки её обобщающей способности. В рамках данного метода из исходных данных на каждой итерации случайным образом формировалась подвыборка с возвращением (то есть один и тот же объект мог быть выбран несколько раз, либо не попасть в выборку вовсе). Модель обучалась на этой подвыборке, а её качество проверялось на данных, которые не вошли в обучающую выборку.

Процесс повторялся 1000 раз для получения достаточно точной оценки. Для каждой итерации рассчитывались те же метрики, что и для кросс-валидации: AUROC, Log Loss, коэффициент Брайера, чувствительность, специфичность, точность, F-мера и общая точность. Итоговые значения метрик определялись как средние значения по всем итерациям, а стандартное отклонение использовалось для оценки стабильности модели.

ГЛАВА 3

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

3.1 Изучение роли длительности произвольного порогового апноэ как фактора риска выраженного болевого синдрома после лапароскопических гинекологических операций

В исследовании приняли участие 546 пациенток (рисунок 6), из которых 498 (91 %) согласились принять участие (рисунок 1). 9 (2 %) выбыли по разным причинам: послеоперационная респираторная поддержка (n=3), осложнения, сопровождавшиеся второй операцией (n=4), переход на лапаротомию (n=2). Недостающих данных по результатам и зарегистрированным переменным не было.

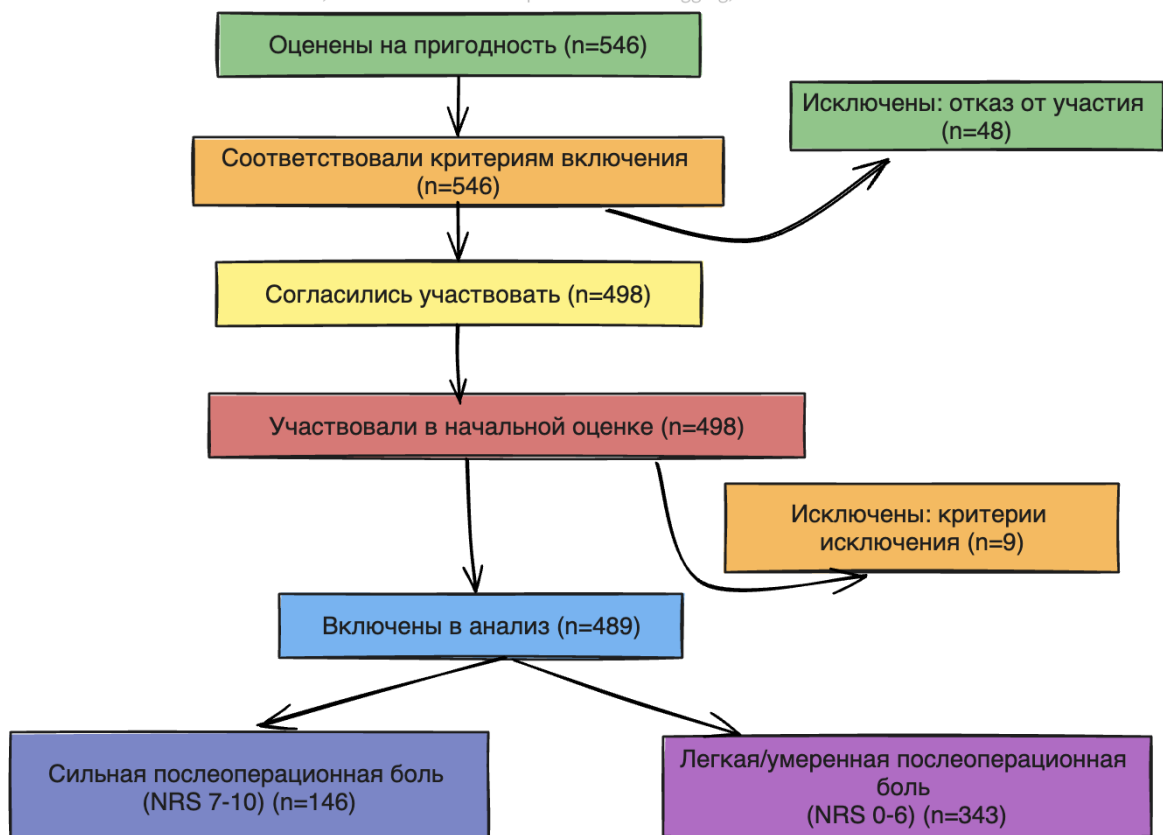
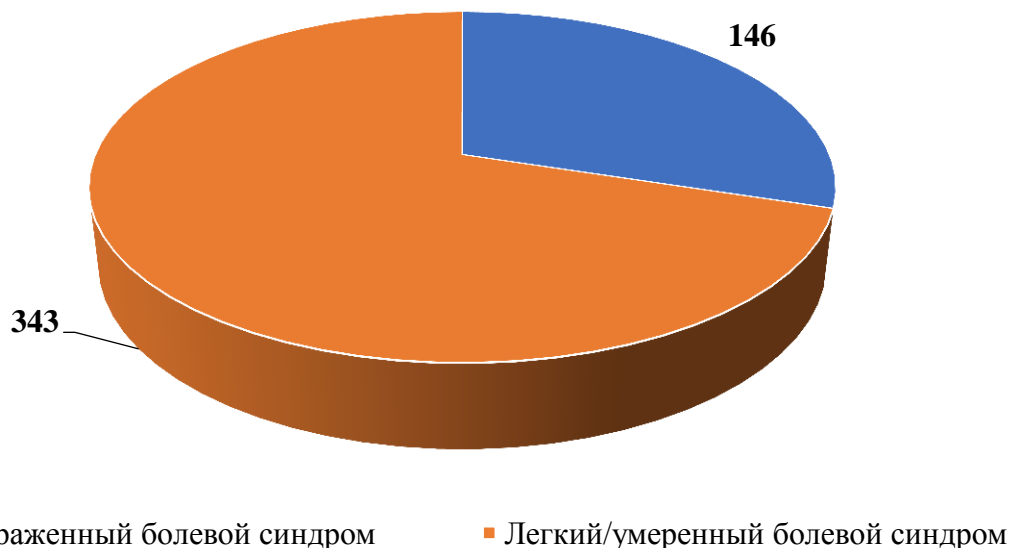


Рисунок 6 – Диаграмма дизайна исследования

Всего в анализ было включено 489 пациентов. Выраженная послеоперационная боль была отмечена у 146 пациентов (29,9 %) (рисунок 7).



Примечание – Числовая рейтинговая шкала на любом этапе 7 и более баллов

Рисунок 7 – Частота выраженного послеоперационного болевого синдрома

Предоперационные параметры исследуемых групп и структура оперативных вмешательств представлены в таблице 5. По исходным данным были обнаружены различия в длительности произвольного порогового апноэ, уровне депрессии, тревоги и ожидания боли, а также по длительности операции. В других параметрах различий не было.

Таблица 5 – Предоперационные характеристики исследуемой когорты

Параметр	Все пациенты (n=489)	Интенсивная боль (n=146)	Легкая/умеренная боль (n=343)	p
Возраст	36 (30-45)	35 (32-45)	36 (31-47)	0,454
Вес, кг	63 (56-74)	61 (52-73)	64 (51-72)	0,210

Продолжение таблицы 5

Параметр	Все пациенты (n=489)	Интенсивная боль (n=146)	Легкая/умеренная боль (n=343)	p
ИМТ, кг/м ²	26 (24-29)	25 (22-28)	26 (24-29)	0,45
ASA класс	1 (1-1)	1 (1-1)	1 (1-1)	0,85
Длительность произвольного порогового апноэ, сек	42 (36-48)	39 (31-44)	44 (38-49)	<0,0001
RHQ-9, балл	2 (2-3)	2 (2-3)	2 (1-3)	0,0310
GAD-7, балл	2 (2-3)	2 (0-6)	2 (0-3)	0,0024
PCS, балл	11 (7-12)	11 (9-15)	10 (7-12)	0,0002
Предоперационная боль, балл ЧРШ	1 (1-2)	1 (1-2)	1 (1-2)	0,25
Длительность операции	50 (30-75)	60 (40-90)	45 (30-65)	<0,0001
Примечание – ИМТ – индекс массы тела; ASA – шкала физического статуса пациентов; RHQ-9 – опросник для оценки депрессии; GAD-7 – опросник для оценки генерализованного тревожного расстройства; PCS – шкала катастрофизации боли; ЧРШ – числовая рейтинговая шкала.				

Также пациенты различались по структуре оперативных вмешательств (таблица 6).

Таблица 6 – Структура оперативных вмешательств в подгруппах по уровню болевого синдрома

Оперативные вмешательства	Все пациенты (n=489)	Интенсивная боль (n=146)	Легкая/умеренная боль (n=343)	p
Гистерэктомия	150	28	122	0,0003
Операции по поводу эндометриоза	112	72	40	<0,0001
Аднексэктомия	78	13	65	0,026

Продолжение таблицы 6

Оперативные вмешательства	Все пациенты (n=489)	Интенсивная боль (n=146)	Легкая/умеренная боль (n=343)	p
Диагностическая лапароскопия	65	11	54	0,016
Энуклеация миоматозного узла	50	12	38	0,32
Другие	34	10	24	0,95

Продолжительность произвольного порогового апноэ после глубокого вдоха была статистически значимо ниже у пациентов с выраженной послеоперационной болью. Кроме того, ее продолжительность статистически значимо коррелировала с ЧРШ при поступлении в отделение интенсивной терапии во все временные точки исследования – начиная с момента поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии, заканчивая переводом в палату через 24 часа после окончания оперативного вмешательства (таблица 7).

Таблица 7 – Связь между продолжительностью задержки дыхания и послеоперационной болью

Этап исследования	Коэффициент корреляции	Доверительный интервал 95 %	p
после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии из операционной	-0,18	-0,26 – -0,10	<0,0001
через 15 минут после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии	-0,18	-0,26 – -0,10	<0,0001
через 30 минут после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии	-0,18	-0,26 – -0,09	<0,0001

Продолжение таблицы 7

Этап исследования	Коэффициент корреляции	Доверительный интервал 95 %	p
после перевода в палату из отделения реанимации и интенсивной терапии	-0,15	-0,223 – -0,06	0,0007
через 6 часов после окончания операции	-0,18	-0,27 – -0,09	<0,0001
через 24 часа после окончания операции	-0,21	-0,30 – 0,13	<0,0001

Однако анализ кривой операционных характеристик приемника (ROC) показал, что показатель задержки дыхания на вдохе (ППА) сам по себе имеет удовлетворительную, но недостаточную прогностическую ценность (рисунок 8).

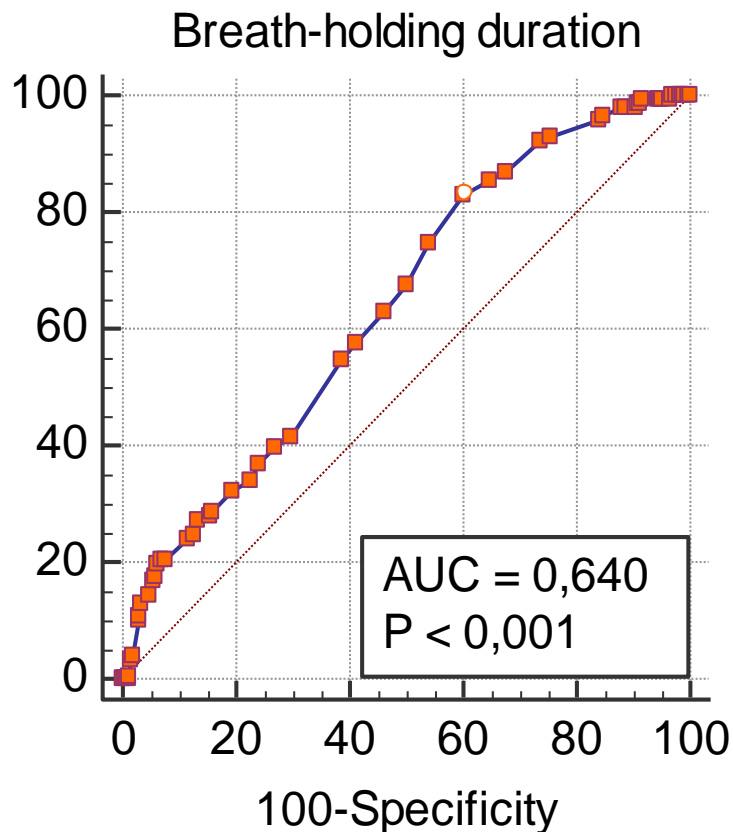


Рисунок 8 – AUC-площадь под кривой операционных характеристик приемника

Проведенный логистический регрессионный анализ показал, что длительность произвольного порогового апноэ после глубокого вдоха, степень тяжести генерализованного тревожного расстройства, показатель катастрофизации боли PCS, наличие эндометриоза и вид планируемого лапароскопического вмешательства (операция на матке и операция на придатках) достоверно влияют на риск развития интенсивного болевого синдрома. Параметры уравнения логистической регрессии представлены в таблице 8.

Таблица 8 – Многомерный анализ факторов, независимо связанных с болью

Переменная	Коэффициент	Стандарт. Ошибка	Вальд	p
GAD-7, балл	0,14474	0,038150	14,3948	0,0001
PSC, балл	0,080572	0,024012	11,2588	0,0008
Операции на придатках (да/нет)	0,99012	0,41743	5,6262	0,0177
Операции на матке (да/нет)	1,61616	0,43175	14,0121	0,0002
Длительность произвольного порогового апноэ, сек	-0,054876	0,012124	20,4858	<0,0001
Эндометриоз (да/нет)	1,76601	0,26362	44,8782	<0,0001
Константа	-1,55883	0,68683	5,1512	0,0232
Примечание – GAD-7 – опросник для оценки генерализованного тревожного расстройства; PCS – шкала катастрофизации боли.				

В таблице 9 представлены значения отношения шансов для выявленных факторов, независимо связанных с риском интенсивного болевого синдрома.

Таблица 9 – Многомерный анализ факторов, независимо связанных с болью

Переменная	Отношение шансов	ДИ 95%
GAD-7, балл	1,1557	1,0725 – 1,2455
PSC, балл	1,0839	1,0341 – 1,1361

Продолжение таблицы 9

Переменная	Отношение шансов	ДИ 95%
Операции на придатках (да/нет)	2,6916	11876 – 60999
Операции на матке (да/нет)	5,0337	21596 – 117328
Длительность произвольного порогового апноэ, сек	0,9466	0,9244 – 0,9694
Эндометриоз (да/нет)	5,8475	от 3,4880 – 9,8032
Примечание – ДИ – доверительный интервал; GAD-7 – опросник для оценки генерализованного тревожного расстройства; PCS – шкала катастрофизации боли.		

Тест Хосмера-Лемешова показал хорошие характеристики модели (Chi-squared 5,4, P = 0,7110).

Из полученных данных следует, что ППА, наряду со степенью тяжести генерализованного тревожного расстройства по данным шкалы GAD-7, показателем катастрофизации боли согласно опроснику PCS, наличием эндометриоза и видом планируемого лапароскопического вмешательства достоверно влияют на риск развития выраженной послеоперационной боли.

3.2 Разработка модели оценки риска выраженного послеоперационного синдрома после лапароскопических гинекологических операций на основе оценки длительности произвольного порогового апноэ

С учетом полученных после проведения логистического регрессионного анализа данных для прогнозирования интенсивного болевого синдрома была предложена следующая формула:

$$K = -1,55883 + F1 \times (-0,054876) + F2 \times (0,14474) + F3 \times 0,080572 + F4 \times 1,76601 + F5, \quad (1)$$

где $F1$ – длительность произвольного порогового апноэ после глубокого вдоха в секундах;

F2 – степень тяжести генерализованного тревожного расстройства в баллах по шкале GAD-7;

F3 – показатель катастрофизации боли (PCS) в баллах;

F4 – наличие эндометриоза (принимают за 1 при наличии эндометриоза, и за 0 при отсутствии);

F5 – вид планируемого лапароскопического вмешательства (принимают равной 1,61616 при операции на матке, при операции на придатках $F5=0,99012$, при диагностической лапароскопии – 0).

При значении К более -0,4342 пациента относят к группе высокого риска развития интенсивного болевого синдрома после операции, при значении К равном -0,4342 и менее – к группе низкого риска.

Вероятность развития выраженного послеоперационного болевого синдрома можно выразить в процентах по формуле $P=1/(1+e^{-K})$, где e – основание натурального логарифма. Полученная в результате регрессионного анализа формула имеет хорошие прогностические характеристики (таблица 10).

Таблица 10 – Параметры ROC-анализа для модели

Параметр	Значение
Площадь под ROC-кривой	0,903
95% доверительный интервал	0,834 – 0,932
Уровень значимости	<0,0001

Статистические методы показали, что при значении вероятности более 39,3 % можно прогнозировать развитие выраженного болевого синдрома (таблица 11).

Таблица 11 – Характеристики точки отсечения

Параметр	Значение
Критерий	>39,3 %
Чувствительность	87,0 %
Специфичность	82,2 %

ROC-кривая для разработанной модели прогнозирования представлена на рисунке 9.

Ретроспективное разделение исследуемых на группы высокого и низкого риска, основываясь на установленной пороговой величине, показало, что практически каждая третья участница исследования – 187 пациентки (38,2 %) – принадлежали к группе высокого риска. В то время как 302 пациентки (61,8 %) были отнесены к группе низкого риска.

Значимо чаще встречался выраженный болевой синдром среди пациенток из группы высокого риска – в 67,4 % случаев, по сравнению с 6,3 % случаев в группе низкого риска ($p < 0,0001$) (рисунок 10).

Такое распределение указывает на существенное различие в частоте болевого синдрома между этими двумя группами.

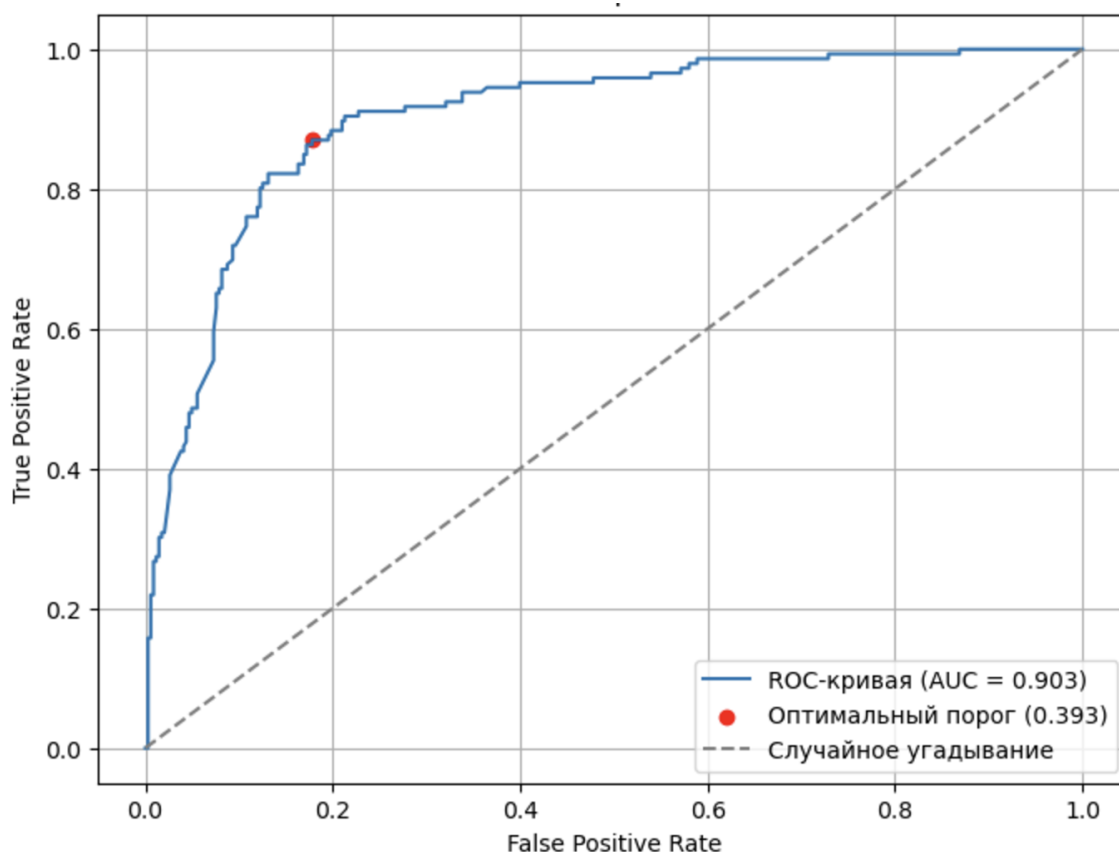
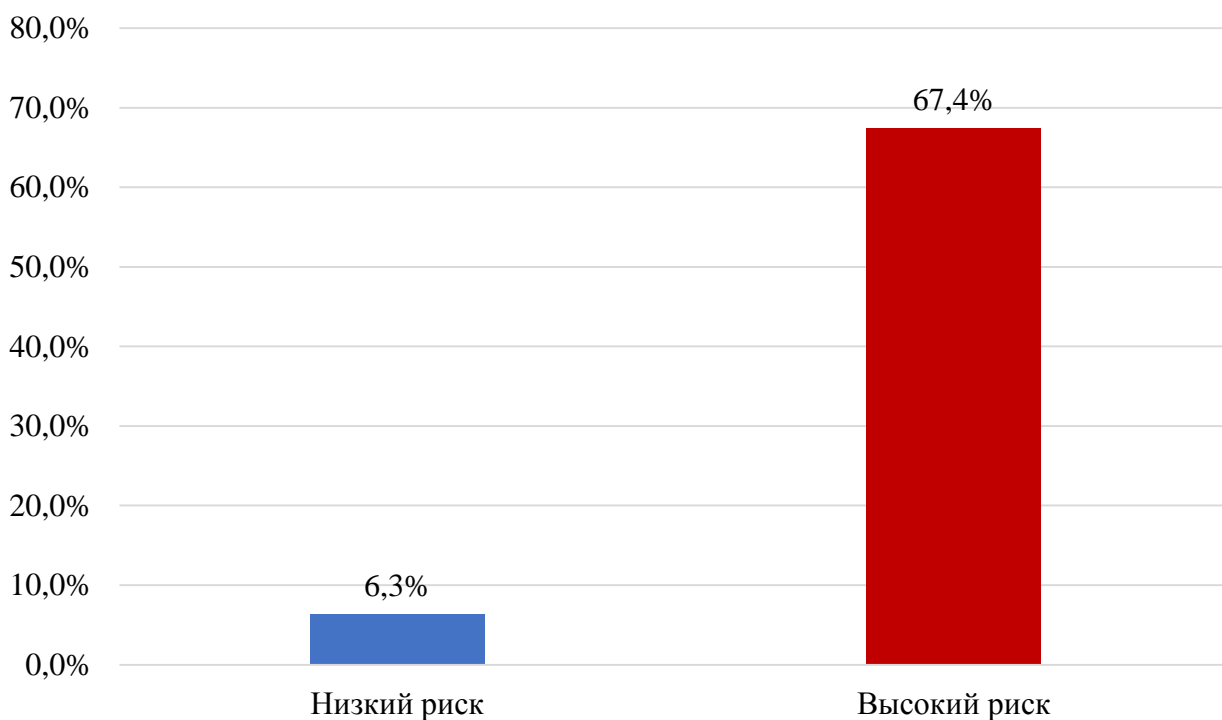


Рисунок 9 – ROC-кривая для модели прогнозирования послеоперационной боли



Примечание – Числовая рейтинговая шкала более 7.

Рисунок 10 – Встречаемость интенсивной боли

Интенсивность послеоперационной боли различалась в подгруппах по исходному риску – на всех этапах изучения, начиная с поступления из операционной, заканчивая первыми сутками послеоперационного периода уровень боли был интенсивнее в группе высокого риска (таблица 12).

Таблица 12 – Выраженность послеоперационного болевого синдрома в зависимости от риска

Этап	Состояние	Низкий риск	Высокий риск	p
после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии из операционной	в покое	1,57±0,58	2,59±0,68	<0,0001
	при движении	3,48±0,98	6,23±1,28	<0,0001
через 15 минут после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии	в покое	2,02±0,67	2,98±0,77	<0,0001
	при движении	4,23±0,98	6,45±1,27	<0,0001

Продолжение таблицы 12

Этап	Состояние	Низкий риск	Высокий риск	p
через 30 минут после поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии	в покое	1,42±0,47	2,32±0,69	<0,0001
	при движении	3,58±1,08	5,89±1,16	<0,0001
после перевода в палату из отделения реанимации и интенсивной терапии	в покое	1,23±0,53	1,93±0,68	<0,0001
	при движении	3,14±0,79	4,82±1,06	<0,0001
через 6 часов после окончания операции	в покое	0,87±0,34	1,65±0,72	<0,0001
	при движении	2,75±0,76	3,67±0,87	<0,0001
через 24 часа после окончания операции	в покое	0,67±0,31	1,34±0,54	<0,0001
	при движении	2,35±0,62	3,48±0,68	<0,0001

Среднее потребление морфина через 1 ч. после операции составило 5,6 мг (3,7-8,5) в группе низкого риска и 7,6 мг (5,2-10,3) в группе высокого риска ($p=0,002$), а также значительно различалось через 6 ч. (11,4 (8,2-18,2) против 17,3 (10,5-24,9) мг; $p<0,0001$) и на 2-й послеоперационный день (19,2 (11,3-29,7) против 25,7 (17,1-37,1) мг; $p=0,002$) соответственно.

Результаты ROC-анализа и последующей валидации демонстрируют высокую эффективность модели, что подтверждается значительными значениями метрик дискриминации и калибровки. На основе ROC-анализа определен оптимальный порог классификации, равный 0,393. При этом модель показывает чувствительность (доля истинно положительных результатов) 87 %, что означает, что она успешно выявляет 87 % случаев с положительным исходом. Специфичность (доля истинно отрицательных результатов) составляет 82,2 %, что говорит о способности модели правильно исключать отрицательные случаи. Это сбалансированный результат, который указывает на адекватную работу модели при оптимальном пороге. Однако относительно низкое значение положительной

прогностической ценности (0,676) в сравнении с чувствительностью свидетельствует о том, что среди всех предсказанных положительных случаев значительная часть является ложноположительными. Тем не менее, высокий показатель F-меры (0,760) подчеркивает, что модель хорошо уравнивает точность и полноту. Кроме того, с клинической точки зрения гораздо более важным является выявить пациентов с высоким риском, переоценка риска несет в себе меньшую проблему. Общая точность модели (доля правильно классифицированных случаев) составляет 83,6%, что также подтверждает высокую производительность модели. Коэффициент детерминации (R^2) на уровне 43,69 % указывает на то, что модель объясняет около 43,9 % разброса исходов, что считается умеренно высоким результатом для задач классификации.

При рассмотрении результатов кросс-валидации модель показывает стабильно высокий уровень дискриминации со средним значением площади под ROC-кривой $0,900 \pm 0,054$. Это подтверждает способность модели эффективно разделять случаи с положительным и отрицательным исходом на разных подвыборках данных. Средняя вероятность Брайера (Brier Score) равна $0,117 \pm 0,025$, что свидетельствует о том, что предсказанные вероятности в основном близки к истинным значениям. Логарифмическая функция потерь (Log Loss) составляет $0,388 \pm 0,061$, указывая на минимальные ошибки в вероятностных предсказаниях модели. Средний коэффициент детерминации (R^2) равен $43,7 \pm 11,3$ %, что также подтверждает, что модель достаточно хорошо объясняет изменения в данных. Чувствительность $80,2 \pm 10,1$ % и специфичность $87,3 \pm 3,9$ % говорят о том, что модель сбалансирована в выявлении положительных и отрицательных исходов, хотя чувствительность остается немного ниже специфичности. Положительная прогностическая ценность ($0,731 \pm 0,061$) и F-мера ($0,764 \pm 0,078$) демонстрируют, что модель адекватно справляется с задачей классификации, обеспечивая баланс между точностью и полнотой. Средняя общая точность модели составляет $85,3 \pm 5,4$ %, что подчеркивает стабильность и качество модели.

Бутстрепинг подтверждает надежность модели, так как результаты остаются практически идентичными кросс-валидации. Среднее значение площади под кривой достигает $0,903 \pm 0,015$, что говорит о высокой стабильности дискриминации. Средние значения вероятности Брайера и логарифмической функции потерь остаются на уровне $0,117 \pm 0,008$ и $0,388 \pm 0,020$ соответственно, подтверждая качество вероятностных предсказаний. Коэффициент детерминации на уровне $43,7 \pm 4,1$ % также демонстрирует стабильность модели при различных подвыборках данных. Чувствительность и специфичность остаются на уровне $80,2 \pm 3,4$ % и $87,4 \pm 1,8$ % соответственно, что подтверждает сбалансированность модели. Положительная прогностическая ценность $0,730 \pm 0,035$ и F-мера ($0,764 \pm 0,028$) говорят о надежности классификации. Общая точность модели $85,2 \pm 1,6$ % подтверждает минимальную вариативность результатов.

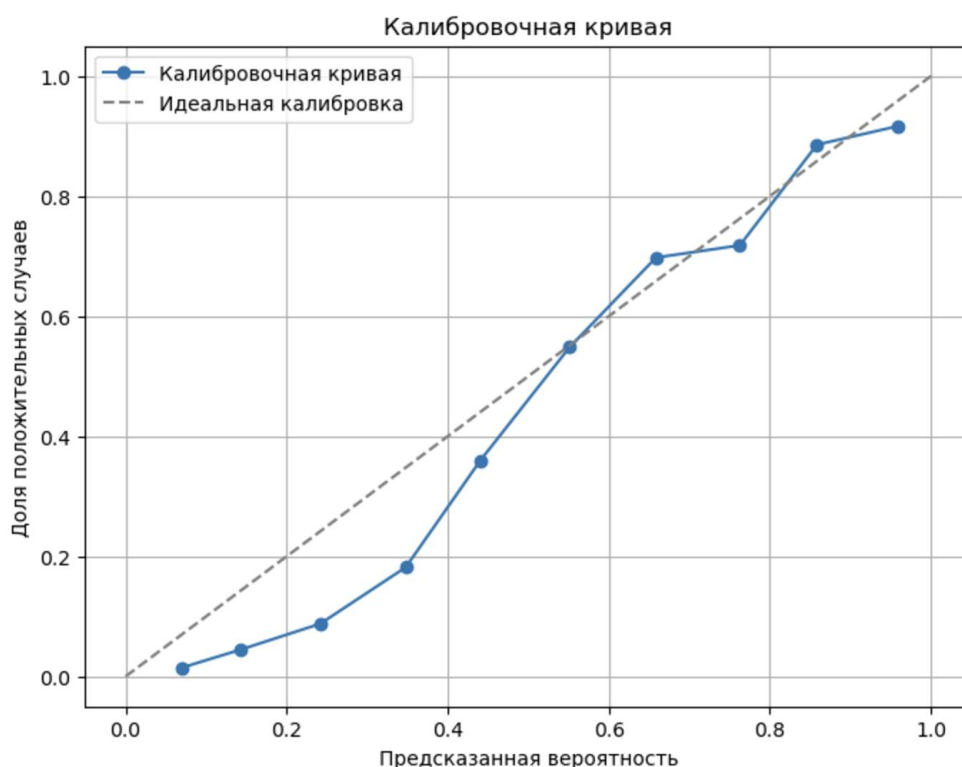


Рисунок 11 – Калибровочная кривая предсказанных вероятностей модели

Калибровочная кривая демонстрирует (рисунок 11), что модель в целом хорошо откалибрована, однако есть отклонения в диапазонах предсказанных

вероятностей. В диапазоне от 20 % до 40 % модель слегка недооценивает вероятность положительных исходов, тогда как в диапазоне от 60 % до 80 % вероятности переоценены. Несмотря на эти отклонения, модель демонстрирует удовлетворительную калибровку для большинства диапазонов, что подтверждается низким Brier Score и относительно стабильной калибровочной кривой.

Общий анализ показывает, что модель обладает сильной дискриминационной способностью, что отражается в высоких значениях AUC-ROC и чувствительности. Относительно низкая положительная прогностическая ценность указывает на риск ложноположительных предсказаний. Калибровочная кривая подтверждает адекватную работу модели.

Исследование показало, что модель прогнозирования, основанная на логистическом регрессионном анализе, эффективно разделяет пациенток на группы высокого и низкого риска развития интенсивного послеоперационного болевого синдрома с четко определенной пороговой величиной вероятности в 39,3 %. Группа высокого риска демонстрирует значительно более высокую частоту и интенсивность болевого синдрома на всех этапах послеоперационного периода, а также более высокую потребность в обезболивающих средствах. Эти результаты подчеркивают важность использования предоперационной оценки для оптимизации постоперационного управления болевым синдромом и подтверждают надежность разработанной прогностической модели.

На основе полученной модели разработана программа для ЭВМ, позволяющая быстро в течение одной минуты оценить риск болевого синдрома. Программа предназначена для оценки риска развития интенсивного послеоперационного болевого синдрома у пациенток, перенесших лапароскопические операции на органах малого таза. Программа разработана на языке программирования Python. Технические требования для запуска программы: операционная система Windows 10 или более поздняя версия (64-разрядная), процессор Intel Core i3 или эквивалентный (рекомендуется i5 и выше), оперативная память минимум 4 ГБ (рекомендуется 8 ГБ для оптимальной

работы), системы управления регистрируемой базой данных: SQLite. Объем программы – 10,6 Мбайт.

Интерфейс программы кроме параметров, необходимых для расчета риска по полученному уравнению регрессии, включает в себя данные пациентки (ФИО), дату оперативного вмешательства (устанавливается автоматически с возможностью коррекции), возраст пациентки, ее диагноз (в произвольной форме). Для удобства специалиста в интерфейс включены подсказки по корректной оценке шкал GAD-7 и PCS (рисунок 12, 13). Информационный материал по применяемым шкалам доступен при нажатии на соответствующие элементы калькулятора в виде всплывающих окон, содержащих описание инструментов оценки.

После введения данных программа автоматически рассчитывает риск и на основании точки отсечения относит пациентку к высокому или низкому риску, отображая данные с цветовой индикацией (низкий риск – синим цветом, высокий – красным).

Программа имеет функцию сохранения результатов и хранение их в электронной базе данных.

Калькулятор риска послеоперационной боли

ФИО:

Возраст:

Диагноз:

Дата (дд.мм.гггг): 09.12.2024

Класс ASA:

Продолжительность произвольного порогового апноэ в секундах:

Оценка GAD7: ? Шкала GAD7

Показатель PCS: ? Шкала PCS

Эндометриоз (есть/нет):

Тип операции:

Рассчитать

Открыть базу данных

Рисунок 12 – Интерфейс разработанной программы

Калькулятор риска послеоперационной боли

ФИО:	Иванова И.И.	
Возраст:	45	
Диагноз:	Миома матки	
Дата (дд.мм.гггг):	09.12.2024	
Класс ASA:	2	
Продолжительность произвольного порогового апноэ в секундах:	45	
Оценка GAD7:	3	? Шкала GAD7
Показатель PCS:	2	? Шкала PCS
Эндометриоз (есть/нет):	нет	
Тип операции:	матка	

Рассчитать

Вероятность боли (R): 13.98%

Группа риска: Низкий риск выраженной послеоперационной боли

Открыть базу данных

Рисунок 13 – Результат расчета с отображением результата

3.3 Изучение роли интраоперационной инфузии дексмедетомидина в профилактике интенсивного болевого синдрома после лапароскопических гинекологических операций у пациенток с факторами риска

На рисунке 14 представлена диаграмма, отражающая дизайн рандомизированного контролируемого исследования и поэтапное включение и исключение участников исследования.

Изначально было оценено 245 пациенток на предмет включения в исследование. Из них 125 человек были исключены вследствие того, что у них на этапе предоперационного исследования был зафиксирован низкий риск развития высокоинтенсивного послеоперационного болевого синдрома или они отказались от участия в исследовании.

Оставшиеся 120 участников были рандомизированы и распределены в две группы. В первой группе (группа Д), где пациенты получали интраоперационную инфузию дексмедетомидина (60 человек), два участника были в итоге исключены вследствие конверсии лапароскопического оперативного вмешательства в

лапаротомию, и в итоге были проанализированы результаты 58 участников. В контрольной группе (также 60 человек) данные 59 участников были проанализированы, и один участник сообщил о наличии злоупотребления наркотическими препаратами в анамнезе.

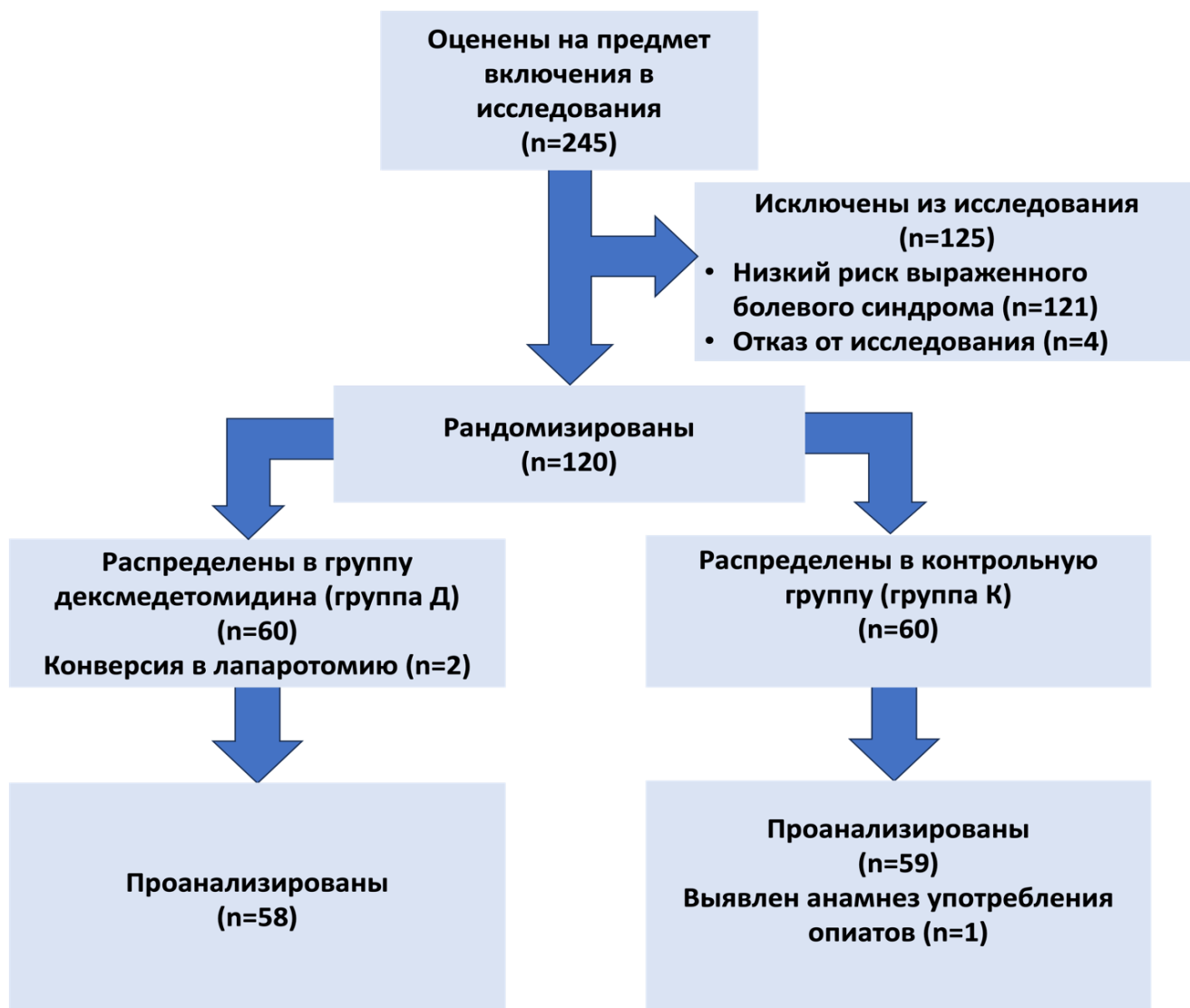


Рисунок 14 – Дизайн проведенного рандомизированного исследования интраоперационной инфузии дексмедетомидина

По исходным характеристикам группы были сопоставимы, разница выявлена только в общей дозе фентанила, потребовавшегося во время анестезии, в контрольной группе (таблица 13).

Таблица 13 – Предоперационные характеристики групп при интраоперационной инфузии дексметомидина

Параметр	Группа Д	Группа К	p
Возраст, лет (М (p25-p75))	38 (31-44)	37 (32-47)	0,55
Вес, кг (М (p25-p75))	58 (52-75)	57 (51-73)	0,41
ИМТ, кг/м ² (М (p25-p75))	24 (22-26)	25 (23-27)	0,43
ASA, класс (М (p25-p75))	1 (1-1)	1 (1-1)	0,84
Длительность произвольного порогового апноэ, сек.	34 (29-41)	33 (28-40)	0,67
GAD-7, балл (М (p25-p75))	3 (0-6)	4 (0-6)	0,24
PCS, балл (М (p25-p75))	11 (9-16)	11 (9-17)	0,49
Длительность операции, мин. (М (p25-p75))	75 (40-110)	70 (35-100)	0,21
Шкала Apfel, балл (М (p25-p75))	3 (3-4)	3 (3-4)	0,37
Процедуры			
Гистерэктомия, n	17	18	0,88
Операции по поводу эндометриоза, n	16	15	0,79
Аднексэктомия, n	7	10	0,74
Миомэктомия, n	14	13	0,78
Другие, n	4	3	0,67
Интраоперационные факторы			
Объем инфузии, мл/кг (М (p25-p75))	7,3 (6,5-9,4)	7,8 (6,3-9,6)	0,51
Доза фентанила, мг/кг/ч (М (p25-p75))	2,3 (2,1-3,1)	2,9 (2,4-3,8)	0,04
Примечание – ИМТ – индекс массы тела; ASA – шкала физического статуса пациентов; GAD-7 – шкала тяжести генерализованного тревожного расстройства; PCS – шкала катастрофизации боли; Apfel – шкала риска развития тошноты и рвоты.			

Из таблицы. 14 видно, что пациенты группы К демонстрируют более высокий уровень болевого синдрома и большую потребность в наркотических анальгетиках по сравнению с группой Д на всех измеряемых временных

интервалах после операции.

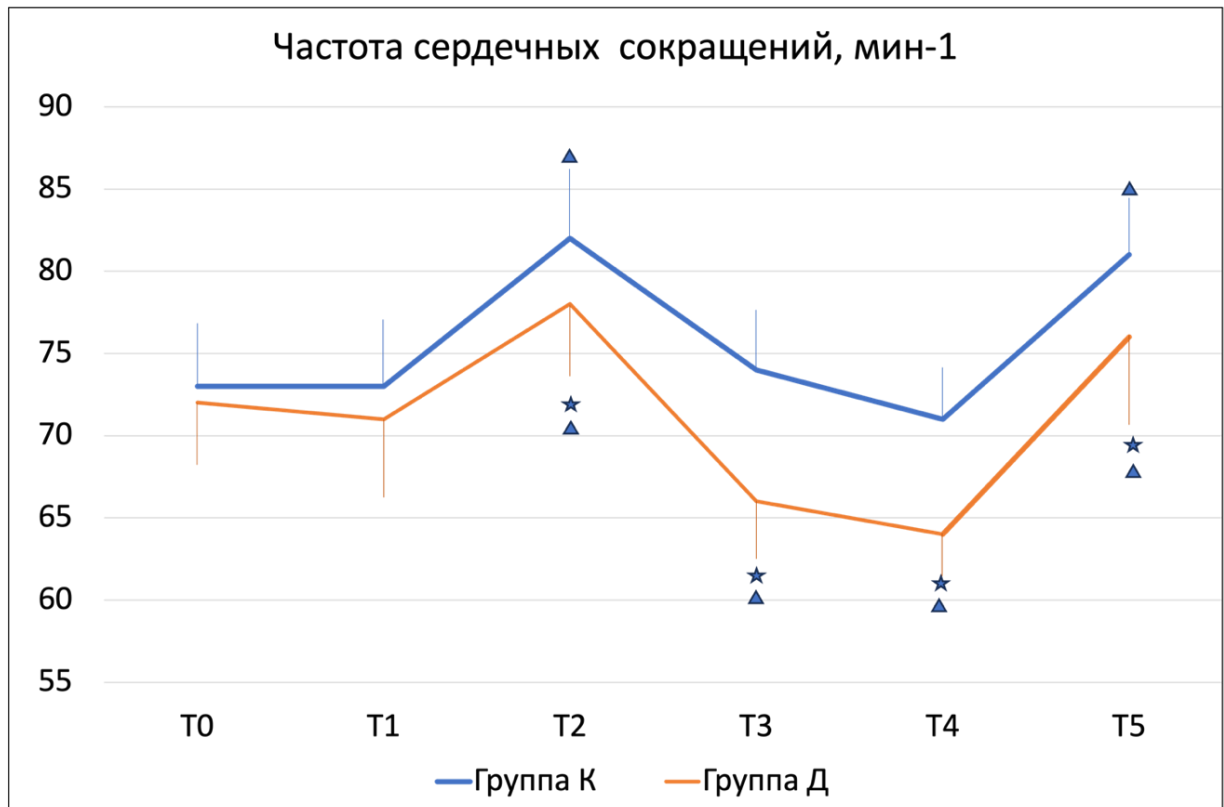
Непосредственно после операции уровень боли значительно выше в группе К, подобная же картина наблюдается на всех этапах наблюдения, вплоть до 24 часа послеоперационного периода.

Таблица 14 – Уровень болевого синдрома и потребность в наркотических анальгетиках в группах при интраоперационной инфузии дексметомидина

Этап	Группа Д	Группа К	p
Уровень болевого синдрома, баллы ЧРШ ($m \pm \sigma$)			
Э0 (в покое)	1,87±0,69	2,28±0,87	<0,0001
Э0 (при движении)	4,67±1,03	6,11±1,33	<0,0001
Э30 (в покое)	1,73±0,67	2,36±0,97	<0,0001
Э30 (при движении)	4,56±0,91	5,56±1,21	<0,0001
Э2 (в покое)	1,36±0,59	1,97±0,72	<0,0001
Э2 (при движении)	3,31±0,83	4,56±1,06	<0,0001
Э6 (в покое)	1,02±0,52	1,56±0,76	<0,0001
Э6 (при движении)	3,25±0,76	4,67±0,95	<0,0001
Э24 (в покое)	0,78±0,53	1,42±0,67	<0,0001
Э24 (при движении)	2,92±0,63	3,98±0,82	<0,0001
Потребность в наркотических анальгетиках, мг морфина ($m \pm \sigma$)			
0-2 ч. после операции	2,98±1,15	3,31±1,45	0,01
2-6 ч. после операции	3,61±1,00	4,56±1,29	0,004
6-24 ч. после операции	12,45±2,24	15,19±2,98	<0,0001
0-24 ч. после операции	19,65±4,56	24,13±6,53	<0,0001
Экстренное обезболивание, %	23 (39%)	45 (78%)	0,002
Примечание – ЧРШ – числовая рейтинговая шкала боли; $m \pm \sigma$ – среднее \pm стандартное отклонение; Э0 – в отделении реанимации и интенсивной терапии, Э30 – через 30 минут после поступления в отделение, Э2 – через 2 часа после поступления, Э6 – через 6 часов после окончания операции, Э24 – в первый послеоперационный день.			

Непосредственно после операции пациентам группы К требуется больше анальгетиков. Через 6, 12 и 24 часа после операции аналогично, потребность в наркотических анальгетиках остаётся выше у группы К.

Эти наблюдения подтверждают, что пациенты в группе высокого риска сталкиваются с более сильной и длительной болью, что требует более интенсивной анальгезии.

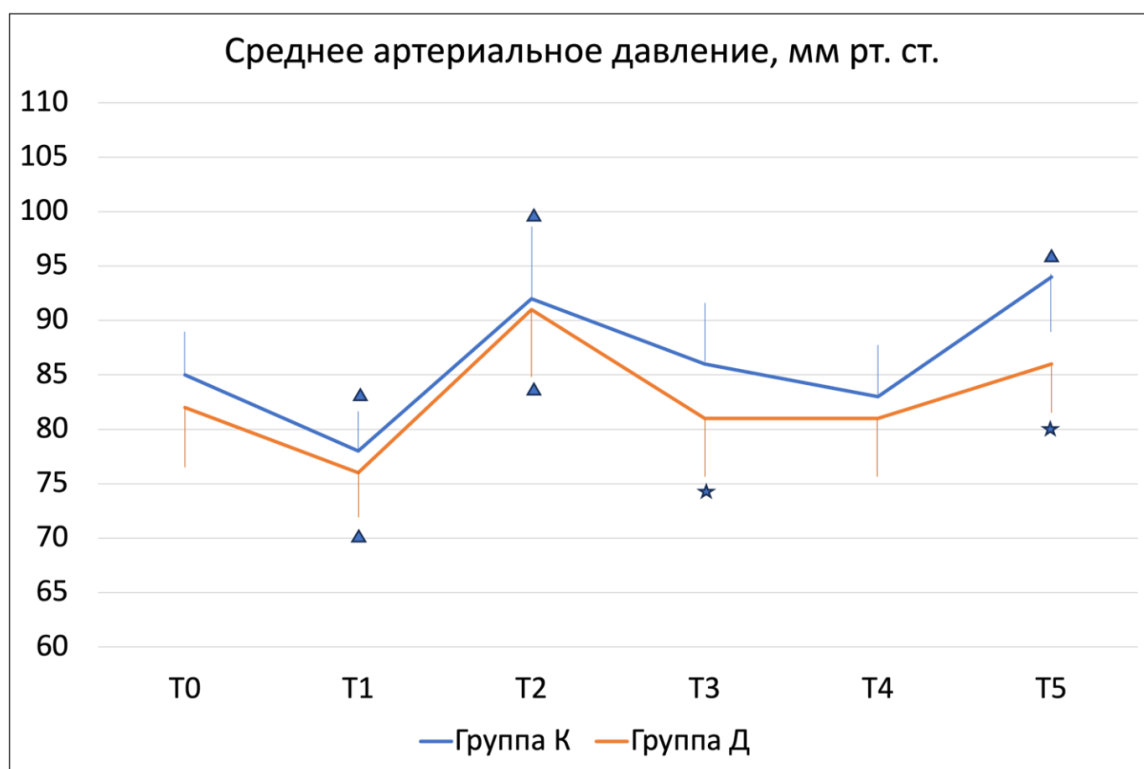


Примечание – T0 – исходный уровень; T1 – до интубации трахеи; T2 – разрез; T3 – через 10 минут после инфузии CO₂; T4 – окончание операции; T5 – после экстубации; «звездочка» – разница между группами ($p < 0,05$), «треугольник» – разница по сравнению с исходными значениями ($p < 0,05$)

Рисунок 15 – Уровень частоты сердечных сокращений в группах при интраоперационной инфузии дексметомидина

На рисунках 15 и 16 изображены изменения артериального давления и частоты сердечных сокращений в двух разных группах на различных этапах анестезии. Артериальное давление на начальном этапе анестезии в обеих группах демонстрировало схожие значения. После индукции анестезии наблюдалось

падение АД в обеих группах, затем к этапу разреза АД в обеих группах начинает постепенно восстанавливаться и превышает исходные значения, и снова снижается после наложения карбоксиперитонеума, при этом появляются статистически значимые различия (АД выше в группе К, в группе Д снизилось до исходных величин)



Примечание – T0 – исходный уровень; T1 – до интубации трахеи; T2 – разрез; T3 – через 10 минут после инфузии CO₂; T4 – окончание операции; T5 – после экстубации; «звездочка» – разница между группами (p<0,05), «треугольник» – разница по сравнению с исходными значениями (p<0,05)

Рисунок 16 – Уровень среднего артериального давления в группах при интраоперационной инфузии дексмететомидина

По завершении анестезии АД в группе К поднимается выше начального уровня, тогда как группе Д оно возвращается к уровню, близкому к исходному.

Статистически значимые различия в частоте сердечных сокращений появляются на этапе разреза: ЧСС в группе К выше, чем в группе дексмететомидина. Затем происходит снижение в обеих группах, более выраженное в группе дексмететомидина, что связано с характерными свойствами

препарата.

При анализе встречаемости послеоперационной тошноты и рвоты не обнаружено различий в исследуемых группах, как в выраженности осложнения, так и в частоте дополнительной антиэметической терапии (таблица 15).

Таблица 15 – Частота и выраженность послеоперационной тошноты и рвоты при интраоперационной инфузии дексмететомидина

Выраженность ПОТР	Группа Д	Группа К	p
Всего ПОТР, n	26	34	0,11
ПОТР 1 балл, n	5	10	0,15
ПОТР 2 балла, n	6	8	0,59
ПОТР 3 балла, n	7	6	0,74
ПОТР 4 балла, n	8	10	0,63
Потребность в экстренной антиэметической терапии, n	16	26	0,06
Примечание – ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота.			

Частота неблагоприятных событий между группами также не различалась (таблица 16).

Таблица 16 – Нежелательные явления при интраоперационной инфузии дексмететомидина

Нежелательное явление, %	Группа Д	Группа К	p
Гипоксемия	2	4	0,41
Гипотензия	3	1	0,36
Избыточная седация	2	7	0,16
Ажитация	1	1	1,0
Брадикардия	8	3	0,12

По количеству неудовлетворенных анестезией пациенток группы не различались, с другой стороны, полностью удовлетворенных качеством

обезболивания пациенток было больше в группе дексмететомидина (таблица 17).

Таблица 17 – Удовлетворенность обезболиванием дексмететомидином и качество восстановления

Уровень удовлетворенности, n	Группа Д	Группа К	p
Вполне удовлетворен	19	9	0,03
Скорее удовлетворен	15	18	0,45
Не могу определиться	15	17	0,55
Скорее неудовлетворен	7	9	0,61
Неудовлетворен	2	6	0,27
Качество восстановления по QoR-15, баллы	132 (131-137)	119 (113-124)	0,004

Средние показатели качества восстановления составили 132 (131-137) для группы Д и 119 (113-124) для контрольной группы. Разница между группами статистически значима ($p=0,004$), что указывает на заметные различия в уровне восстановления пациентов. Более высокие баллы означают лучшее качество восстановления, а значимость различий подтверждает влияние применяемой методики на исходы.

Анализ данных показал, что пациенты в контрольной группе испытывали более высокий уровень боли и потребность в наркотических анальгетиках на всех этапах послеоперационного периода. Значимые различия в уровне боли и потребности в обезболивании указывают на потенциальное преимущество дексмететомидина в управлении послеоперационной болью.

Гемодинамические параметры, такие как артериальное давление и частота сердечных сокращений, также демонстрировали различия, особенно на этапах разреза и инсуффляции CO_2 , подчеркивая стабилизирующее воздействие дексмететомидина на сердечно-сосудистую систему.

Однако в отношении послеоперационной тошноты и рвоты и других неблагоприятных событий значимых различий между группами не обнаружено, что свидетельствует о сопоставимой безопасности препарата.

Исследование подтверждает, что дексмететомидин может быть предпочтительнее для уменьшения интенсивности послеоперационной боли и снижения потребности в анальгетиках, при этом не увеличивая риск послеоперационных осложнений. Это делает его важным инструментом в арсенале анестезиологии для улучшения качества управления послеоперационной болью у пациенток высокого риска.

3.4 Оценка эффективности и безопасности неопиоидного пептида тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида для послеоперационного обезболивания при лапароскопических гинекологических операциях у пациенток с высоким риском послеоперационного болевого синдрома



Рисунок 17 – Дизайн проведенного рандомизированного исследования интраоперационной инфузии тафалгина

На рисунке 17 описан процесс распределения участников клинического испытания по двум группам: группе тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид (тафалгина) и контрольной группе. Изначально для участия в исследовании оценивались 205 человек. Из них 84 участника были исключены из дальнейшего участия: 79 человек по причине низкого риска выраженного болевого синдрома и 5 человека отказались от участия. После исключения 120 участников были рандомизированы между двумя группами по 60 человек в каждой.

В группе тафалгина одна из исследуемых пациенток была исключена вследствие конверсии в лапаротомию, и одна исключена из анализа вследствие отказа от пациент-контролируемой анальгезии в первые сутки, в итоге данные 58 участников были проанализированы. В контрольной группе также было проанализировано 58 участников, после того как две исследуемых пациентки были исключены вследствие отказа от участия.

Достоверных различий по предоперационным характеристикам между исследуемыми группами выявлено не было (таблица 18).

Таблица 18 – Предоперационные характеристики групп при интраоперационной инфузии тафалгина

Параметр	Группа Т	Группа К	р
Возраст, лет (М (p25–p75))	34 (31–42)	36 (32–44)	0,65
Вес, кг (М (p25–p75))	55 (51–72)	57 (52–73)	0,59
ИМТ, кг/м ² (М (p25–p75))	24 (21–26)	23 (22–25)	0,54
ASA, класс (М (p25–p75))	1 (1–1)	1 (1–1)	0,51
Длительность произвольного порогового апноэ, сек.	31 (30–43)	32 (29–42)	0,38
GAD-7, балл (М (p25–p75))	4 (0–7)	4 (0–6)	0,64
PSC, балл (М (p25–p75))	11 (9–16)	10 (8–17)	0,29
Длительность операции, мин. (М (p25–p75))	60 (30–85)	65 (35–90)	0,41
Шкала Apfel, балл (М (p25–p75))	3 (3–4)	3 (3–4)	0,43

Продолжение таблицы 18

Параметр	Группа Т	Группа К	р
Процедуры			
Гистерэктомия, n	18	17	0,84
Операции по поводу эндометриоза, n	13	10	0,48
Процедуры			
Аднексэктомия, n	11	10	0,81
Миомэктомия, n	10	13	0,48
Другие, n	6	8	0,77
Интраоперационные факторы			
Объем инфузии, мл/кг (М (p25–p75))	7,6 (6,5–9,7)	7,8 (6,6–9,8)	0,65
Доза фентанила, мг/кг/ч (М (p25–p75))	2,4 (2,0–3,3)	2,5 (2,1–3,5)	0,61
Примечание – ИМТ – индекс массы тела; ASA – шкала физического статуса пациентов; GAD-7 – шкала тяжести генерализованного тревожного расстройства; PCS – шкала катастрофизации боли; Apfel – шкала риска развития тошноты и рвоты.			

Исходно при поступлении из операционной в палату пробуждения статистических различий между группами в баллах по ЧРШ не наблюдали. Тем не менее, уровень интенсивности болевого синдрома был статистически значимо ниже в группе Т по сравнению с контрольной группой (таблица 19) через 30 минут после окончания операции, через 2 часа и через 6 часов. Через 24 часа различия в уровне ЧРШ не отмечены.

Таблица 19 – Уровень болевого синдрома в группах при интраоперационной инфузии тафалгина

Этап	Группа Т	Группа К	р
Уровень болевого синдрома, баллы ЧРШ ($m \pm \sigma$)			
Э0 (в покое)	2,02±0,79	1,96±0,81	0,38
Э0 (при движении)	6,24±1,34	6,19±1,31	0,64

Продолжение таблицы 19

Этап	Группа Т	Группа К	p
Уровень болевого синдрома, баллы ЧРШ ($m \pm \sigma$)			
Э30 (в покое)	1,13±0,59	1,78±0,75	<0,0001
Э30 (при движении)	4,45±1,11	5,75±1,43	<0,0001
Э2 (в покое)	0,79±0,54	1,59±0,69	<0,0001
Э2 (при движении)	3,38±0,97	4,32±1,03	<0,0001
Э6 (в покое)	0,69±0,22	1,45±0,58	<0,0001
Э6 (при движении)	2,97±0,64	4,21±0,97	<0,0001
Э24 (в покое)	0,58±0,18	0,89±0,36	0,006
Э24 (в движении)	2,43±0,51	3,02±0,49	0,02
Потребность в наркотических анальгетиках, мг морфина ($m \pm \sigma$)			
0–2 ч после операции	2,65±1,18	3,31±1,328	0,006
2–6 ч после операции	3,21±1,05	4,45±1,21	<0,0001
6–24 ч после операции	11,78±2,16	14,43±2,27	<0,0001
0–24 ч после операции	17,56±4,23	23,12±5,89	<0,0001
Экстренное обезболивание, n (%)	21 (36%)	35 (60%)	0,009
Примечание – ЧРШ – числовая рейтинговая шкала боли; $m \pm \sigma$ – среднее \pm стандартное отклонение; Э0 – в отделении реанимации и интенсивной терапии, Э30 – через 30 минут после поступления в отделение, Э2 – через 2 часа после поступления, Э6 – через 6 часов после окончания операции, Э24 – в первый послеоперационный день.			

Аналогичную картину наблюдали при расчете потребности в наркотические анальгетики – потребность была выше на всех этапах в контрольной группе, что в итоге привело к кумулятивной потребности статистически достоверно более низкой при применении тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида. Для купирования интенсивного болевого синдрома экстренная терапия также чаще применялась в контрольной группе.

Анализ показал, что всего случаев послеоперационной тошноты и рвоты было больше среди пациенток группы К (таблица 20). При более подробном анализе была выявлена статистически значимая разница в частоте ПОТР легкой степени, по частоте более выраженной ПОТР различий не было. Тем не менее, в

конечном итоге эти различия суммировались в больше потребности в дополнительной терапии ПОТР в контрольной группе.

Таблица 20 – Частота и выраженность послеоперационной тошноты и рвоты при интраоперационной инфузии тафалгина

Выраженность ПОТР	Группа Т	Группа К	р
Всего ПОТР, n	22	37	0,05
ПОТР 1 балл, n	4	13	0,03
ПОТР 2 балла, n	7	10	0,60
ПОТР 3 балла, n	10	11	0,81
ПОТР 4 балла, n	1	3	0,46
Потребность в экстренной антиэметической терапии, n	9	19	0,049
Примечание – ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота.			

Также в контрольной группе нами была отмечена более высокая частота респираторных неблагоприятных событий в виде большего числа эпизодов гипоксемии (таблица 21), частота ажитации, боли в области введения препарата и избыточной седации не различалась в двух группах.

Таблица 21 – Нежелательные явления при интраоперационной инфузии тафалгина

Нежелательное явление	Группа Т	Группа К	р
Гипоксемия, n	4	13	0,03
Избыточная седация, n	7	9	0,6
Ажитация, n	1	0	1,0
Боль в области инъекции, n	8	4	0,24

По удовлетворенности качеством анестезии статистически значимых различий выявлено не было, большая часть исследуемых лиц остались удовлетворены проведенным анестезиологическим обеспечением (таблица 22). Качество восстановления было статистически значимо лучшим в группе Т.

Таблица 22 – Удовлетворенность обезболиванием тафалгином и качество восстановления

Уровень удовлетворенности	Группа Т	Группа К	р
Вполне удовлетворен, n	23	25	0,70
Скорее удовлетворен, n	17	15	0,68
Не могу определиться, n	11	12	0,81
Скорее неудовлетворен, n	4	3	1,0
Неудовлетворен, n	3	3	1,0
Качество восстановления по QoR-15, баллы	128 (123-134)	116 (111-121)	0,001

Применение тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида (тафалгина), как компонента мультимодальной схемы послеоперационного обезбоживания позволяет снизить интенсивность болевого синдрома у пациенток высокого риска, уменьшить потребность в наркотических анальгетиках и снизить частоту респираторных критических инцидентов. Применение препарата не сопровождается увеличением нежелательных явлений.

ГЛАВА 4

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Факторы риска и роль произвольного порогового апноэ в прогнозировании выраженности послеоперационной боли

Наши данные показывают, что сильная послеоперационная боль в лапароскопической гинекологии возникает у каждой третьей пациентки, длительность произвольного порогового апноэ после глубокого вдоха имеет определенное прогностическое значение при оценке риска ее развития и, наряду с другими предикторами, может быть полезна в клинической практике.

Хотя малоинвазивная хирургия традиционно преподносится как область с меньшей послеоперационной болью, это не всегда так. Как показало исследование Gerbershagen H.J. и соавторов [201], лапароскопическая гинекологическая хирургия была связана с относительно высоким уровнем боли (медиана NRS 5 (3-7)) и высокой потребностью в опиоидах, практически не уступающей боли после открытых операций и превышающей боль, например, при открытой правосторонней гемиколэктомии. Кроме того, лапароскопические гинекологические операции были связаны с большей болью, чем лапароскопические хирургические вмешательства (например, холецистэктомия). Кроме того, боль после лапароскопической операции часто недооценивается, и у этой категории пациентов опиоиды используются гораздо реже для лечения послеоперационной боли. Предыдущие исследования показали, что факторами риска являются женский пол, молодой возраст и предоперационная боль [218, 222, 223, 295], что частично объясняет выводы авторов. Однако даже в этой популяции характер тяжести послеоперационной боли различен, и существуют другие факторы, влияющие на ее интенсивность. Наше исследование показало, что боль при лапароскопической гинекологии относительно сильная, даже несмотря на применение опиоидов. Средний показатель NRS в общей группе составил 4 (2-6) при поступлении в отделение интенсивной терапии, что несколько меньше, чем в исследовании Gerbershagen H. J. и соавт. [201], и

объясняется разнообразием процедур в нашем исследовании. У пациенток с факторами риска наблюдали более высокую интенсивность боли в сопоставимом возрасте и уровень боли до операции.

Тип хирургического вмешательства, как указано выше, часто определялся как предиктор сильной послеоперационной боли. В нашем исследовании в регрессионную модель был включен тип лапароскопической гинекологии, и только операция по удалению эндометриоза оказала существенное влияние на послеоперационную боль. Этот факт вряд ли можно считать удивительным; эндометриоз – сложное заболевание, которое часто сопровождается болью, в том числе хронической. Это распространенное гинекологическое заболевание, частота которого у фертильных женщин достигает 10 %. Его развитие связано с наличием эндометрия вне полости матки; заболевание имеет свои характерные нейроэндокринные и воспалительные особенности [135, 295]. Закономерность, вытекающая из наших результатов, отличается от данных, полученных Kanellos P. и соавторами [215], которые пришли к выводу, что именно предоперационная боль, а не сам эндометриоз, увеличивает тяжесть послеоперационной боли. Van Aken M. и соавт. [122], однако, считают, что патогенез боли при эндометриозе имеет свою специфику, и женщины, страдающие этим заболеванием, менее терпимы к болезненным ощущениям в области малого таза, что может быть причиной более сильных болей в послеоперационном периоде. Продолжительность операции также является фактором, определяющим сильную послеоперационную боль. Усиление боли с течением времени может быть связано с большей травмой, а также с влиянием инфильтрационной анестезии, действие которой ограничено во времени. Suragul W. и соавт. показали, что эффект местной анестезии в местах расположения троакаров значительно снижается, если продолжительность анестезии превышает 2 часа [108].

Роль психоэмоциональных факторов в выраженности послеоперационной боли играет важную роль в гинекологии [204]. Психоэмоциональный статус, уровень депрессии и катастрофизация боли связаны с вероятностью развития более высокого уровня боли после операции [197]. Более того, нередко у

пациенток с этими факторами риска острая сильная боль подвергается хронизации, в том числе у пациенток гинекологического профиля [220, 226, 280]. В нашем исследовании только GAD-7 и PCS были связаны с болью, эти данные свидетельствуют о том, что психоэмоциональный компонент боли является важным фактором и потенциальной мишенью для методов мультимодальной анальгезии, используемых в периоперационном периоде.

Насколько нам известно, из обзора литературы, это первое исследование, в котором оценивалась способность теста на задержку дыхания определять риск возникновения послеоперационной боли, и оно показало, что продолжительность произвольного порогового апноэ отрицательно коррелирует с выраженностью боли.

В последнее время большое внимание уделяется роли барорефлекторного контроля артериального давления в периоперационном периоде. Барорефлекторная дисфункция перед операцией выявляется довольно часто, особенно у пациентов с рядом сопутствующих сердечных и респираторных заболеваний, таких как гипертония [42], сахарный диабет [43], атеросклероз сонных артерий [49, 54], ожирение [186], у курильщиков [22], потребление алкоголя [89] и обструктивное сонное апноэ [88]. Барорефлекторная дисфункция и дисбаланс вегетативной нервной системы модулируют местные и системные воспалительные процессы в экспериментах на животных [55]. Вегетативная регуляция медиаторов воспаления воздействует либо непосредственно на ноцицепторы, либо опосредованно на симпатические нервные окончания, продуцируя и высвобождая воспалительные вещества, которые способствуют восприятию боли [266]. Кроме того, афферентная болевая сигнализация может непосредственно модулировать другие компоненты воспаления, включая экстравазацию плазмы и функцию нейтрофилов, которые модулируются вагусной афферентной активностью [100, 164]. В проспективном исследовании было обнаружено, что низкая чувствительность барорефлекса была связана с более высоким показателем ЧРШ в первые 6 недель после операции на кисти [221]. Также есть работы, указывающие на то, что предоперационное артериальное

давление в состоянии покоя и, предположительно, барорефлекторная чувствительность артерий связаны с интенсивностью послеоперационной боли через 24 и 48 часов после простатэктомии и кесарева сечения [133, 192]. Взаимосвязь между барорефлексом и болью более подробно обсуждается в обзоре Suarez-Roca H и соавт. [85]. Как показали фундаментальные исследования, тест на задержку дыхания отражает чувствительность барорефлекса [286], что объясняет закономерности, полученные в нашем исследовании.

Тест на задержку дыхания является хоть и является маркером состояния сердечно-сосудистой системы, может также отражать психоэмоциональное состояние пациентов. Однако в настоящей работе было показано, что он является фактором, независимо влияющим на уровень боли. Во-вторых, исследование проводилось в одном центре, а анестезия проводилась разными специалистами, вклад которых не был оценен, и эти результаты нуждаются во внешней проверке. Полученные закономерности отражают особенности послеоперационного болевого синдрома в лапароскопической гинекологии. При открытых операциях стратегия обезболивания может отличаться, как и продолжительность операции. С другой стороны, лапароскопические операции в других областях хирургии также могут иметь особенности, связанные с характером основного заболевания, полом и возрастными особенностями.

Роль дексметомидина в контроле болевого синдрома

Результаты проведенных работ продемонстрировали эффективность и безопасность дексметомидина в комплексе периоперационного обезболивания. По сравнению с группой контроля, в группе, получавшей инфузию препарата боль была статистически значимо ниже. Подобный эффект может быть следствием противовоспалительного воздействия [30], хотя далеко не все объясняется этим фактором [272]. Вероятнее всего, вторым, и не менее важным механизмом является влияние на модуляцию ноцицептивных стимулов [180], что характерно для пациентов с измененной чувствительностью барорефлекса.

В группе лечения также наблюдали снижение дозы наркотических анальгетиков, что также подтверждает данные литературы, описывающие подобный эффект для разных областей хирургии [82, 83, 93, 144].

Как показала работа, применение невысоких доз дексметомидина является безопасным и эффективным компонентом обезболивания. Чаще в работах специалистов фигурируют более высокие дозировки [9], тем не менее, как показывают данные литературы [82, 93, 223] снижение дозы до 0,4-0,5 мкг/кг/ч позволяет сохранить обезболивающий эффект при снижении выраженности побочных эффектов.

Относительно часто встречающиеся брадикардия и остаточная седация ограничивают применение дексметомидина [1].

Действительно, уровень частоты сердечных сокращений на этапах анестезии был ниже при применении дексметомидина, чем в контрольной группе, что с одной стороны подтверждает наблюдения других авторов [64], но с другой стороны, также может быть связано с лучшим контролем боли. После операции статистически значимого увеличения частоты брадикардии отмечено не было.

Применение препарата закономерно ассоциировано с седативным эффектом [115], тем не менее, в нашем исследовании не отмечено увеличение частоты избыточной седации, что подтверждает данные, полученные в других работах [91].

Что касается влияния дексметомидина на тошноту и рвоту, то мы не получили убедительных доказательств наличия взаимосвязи, в литературе результаты также противоречивы – от отсутствия влияния [82] до снижения частоты ПОТР [107].

Эффективность применения тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида

Применение тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида привело к снижению уровня боли в группе риска, снижению дозы наркотических анальгетиков и связанному с этим снижению частоты гипоксемии.

Тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид является относительно новым препаратом, применение которого еще не внедрено в рутинную анестезиологическую практику. Тем не менее, имеется ряд работ, подтверждающих его эффективность и безопасность.

Так, Абузарова Г. Р. и соавт. в 2022 году провели многоцентровое рандомизированное исследование по изучению роли тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида в лечении хронической боли в онкологических пациентах [12]. Данная работа продемонстрировала не только хороший анальгетический препарат и снижение потребности в наркотических анальгетиках, что, безусловно, является крайне важным, но и показала отсутствие выраженных побочных эффектов даже при длительном применении (28 дней).

В литературе описано применение тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида в условиях послеоперационного периода для лечения острой боли. Карелов А. Е. и соавт. (2023) показали, что его обезболивающий эффект не уступает по силе тримеперидину и приводит к сравнимому снижению интенсивности болевого синдрома в первые часы после операции, когда выраженность болевого синдрома наибольшая [13]. В группе плацебо авторами такого эффекта отмечено не было. Подобная тенденция отмечена и в нашем исследовании. В нашем исследовании интенсивность боли при поступлении была выше, что связано, вероятно, с различиями в видах операции [198]. В нашем исследовании величина ЧРШ в ранний послеоперационный период была лучше в группе Т. Применение тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида также было связано и со снижением потребности в наркотических анальгетиках на всех этапах наблюдения, так же, как и со снижением частоты экстренного обезболивания. Тем не менее, полностью устранить болевые ощущения у всех пациентов не удалось, что еще раз подчеркивает важность мультимодального и индивидуального подхода к лечению боли.

Частота ПОТР выше в группе плацебо. Следует отметить, что и в группе Т почти половина всех испытуемых сообщали о той или иной степени ПОТР. К сожалению, проблема ПОТР особенно остро стоит в лапароскопической

гинекологии [120], две из трех пациенток жалуются на данное осложнение [21, 111]. Высока роль наркотических анальгетиков в патогенезе ПОТР при данных операциях [156]. Имеется ряд работ, свидетельствующих о том, что применение безопиатной анестезии позволяет значительно улучшить качество послеоперационного обезболивания и снизить частоту ПОТР [109, 110], хотя существуют исследования, в которых эта закономерность выявлена не была [144]. Интраоперационная доза фентанила была в нашем исследовании сравнима в двух группах, а вот потребность в послеоперационном морфине – ниже в группе Т, что и могло обеспечить снижение ПОТР. С этим же фактором, вероятно, связано и статистически значимо большая частота гипоксемии в послеоперационный период у пациентов группы плацебо. Тем не менее, более высокая доза морфина не привела к избыточной седации.

По частоте такого нежелательного явления, как боль в месте инъекции, группы статистически не различались. Напротив, Карелов А. Е. и соавторы отметили большую частоту в группе Т при этом боль в месте введения препарата была практически единственным нежелательным явлением, связанным с применением тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амида [207]. В нашем исследовании тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид вызывал боль в месте инъекции не чаще плацебо.

Ограничения исследования. Исследование является одноцентровым рандомизированным исследованием, специалист, оценивающий первичные и вторичные целевые точки был осведомлен о распределении пациенток по группам.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование направлено на оценку факторов риска и прогностических признаков выраженности послеоперационной боли в лапароскопической гинекологии. Оно выявило, что частота возникновения сильной послеоперационной боли составляет 29 %, а продолжительность теста на задержку дыхания имеет прогностическое значение при оценке риска ее развития. Исследование подтверждает, что малоинвазивная хирургия не всегда сопровождается меньшей болью.

Лапароскопическая гинекологическая хирургия была связана с относительно высоким уровнем боли и значительной потребностью в опиоидах, что практически не уступало боли после открытых операций. Факторами риска сильной послеоперационной боли являются женский пол, молодой возраст и предоперационная боль. В исследовании было отмечено, что операции по удалению эндометриоза оказали существенное влияние на послеоперационную боль, что объясняется сложным патогенезом этого заболевания.

Важную роль играют и психоэмоциональные факторы. Исследование показало, что длительность произвольного порогового апноэ отрицательно коррелирует с выраженностью боли, что связано с барорефлекторным контролем артериального давления. Барорефлекторная дисфункция перед операцией, часто выявляемая у пациентов с сопутствующими сердечными и респираторными заболеваниями, модулирует воспалительные процессы и восприятие боли.

Исследование показало, что дексметомидин эффективно снижает уровень послеоперационной боли без значительного увеличения частоты побочных эффектов и позволяет уменьшить потребность в наркотических анальгетиках. Более того, гемодинамические показатели были более стабильными при применении данного препарата, чем в группе плацебо.

Одним из важных результатов является снижение потребности в опиоидах, что уменьшает риск побочных эффектов, таких как тошнота, рвота и риск развития зависимости.

Тирозил-D-аргинил-фенилаланил-глицин амид зарекомендовал себя как эффективный и безопасный обезболивающий препарат, позволяющий хорошо контролировать послеоперационную боль после лапароскопических операций и не связанный с клинически значимыми побочными эффектами.

Выводы

1. Длительность произвольного порогового апноэ, наряду со степенью тяжести генерализованного тревожного расстройства, показателем катастрофизации боли и наличием эндометриоза, является значимым предиктором риска развития интенсивного болевого синдрома после лапароскопических гинекологических операций. Эти параметры позволяют эффективно разделять пациенток на группы высокого и низкого риска, что способствует улучшению планирования периоперационного обезболивания.

2. Созданная модель оценки риска выраженного послеоперационного болевого синдрома, основанная на предоперационных характеристиках, таких как длительность произвольного порогового апноэ, уровень тревоги (GAD-7), степень катастрофизации боли (PCS) и наличие эндометриоза, демонстрирует высокую прогностическую ценность (AUC=0,903). Модель может быть использована для предоперационной стратификации пациенток и выбора адекватной стратегии анестезиологического обеспечения.

3. Интраоперационное применение дексметомидина у пациенток с высоким риском послеоперационного болевого синдрома позволяет значительно снизить уровень послеоперационной боли и потребность в наркотических анальгетиках, улучшая тем самым послеоперационное восстановление. Применение дексметомидина характеризуется приемлемым профилем безопасности, несмотря на потенциальные побочные эффекты, такие как брадикардия и остаточная седация.

4. Применение неопиоидного пептида тафалгина в составе мультимодальной схемы послеоперационного обезболивания у пациенток высокого риска после лапароскопических гинекологических операций демонстрирует значительное снижение интенсивности болевого синдрома и потребности в наркотических анальгетиках. Кроме того, использование тафалгина сопровождается уменьшением частоты респираторных критических инцидентов и отсутствием значительных нежелательных явлений, что подтверждает его безопасность и эффективность в клинической практике.

Практические рекомендации

1. Рекомендуется включать определение функционального состояния кардиореспираторной системы на основе длительности произвольного порогового апноэ после глубокого вдоха в предоперационную оценку пациенток, подлежащих лапароскопическим гинекологическим операциям.

2. Определять в предоперационный период уровень тревоги по шкале GAD-7 и катастрофизацию боли по шкале PCS, фиксировать наличие эндометриоза и тип планируемого оперативного вмешательства.

3. Применять разработанную модель оценки риска выраженного послеоперационного болевого синдрома для предоперационной стратификации пациенток.

4. При высоком риске развития интенсивного болевого синдрома, заранее планировать использование усиленных схем мультимодальной анальгезии и дополнительных мер по контролю боли.

5. Включать дексмедетомидин в виде продленной инфузии в дозе 0,4 мкг/кг/ч без нагрузочной дозы в состав анестезиологического обеспечения пациенток с высоким риском послеоперационного болевого синдрома, при проведении лапароскопических гинекологических операций.

6. Проводить регулярный мониторинг гемодинамических параметров и уровня седации у пациенток, получающих дексмедетомидин, для своевременного выявления и коррекции возможных осложнений.

7. Рассматривать использование тафалгина как компонента мультимодальной схемы послеоперационного обезболивания у пациенток высокого риска после лапароскопических гинекологических операций.

Перспективы дальнейшей разработки темы

Полученные данные открывают новые направления для углубления исследований и разработки инновационных подходов к предоперационной оценке и обезболиванию. Первостепенной задачей является дальнейшее исследование молекулярных и нейронных механизмов, лежащих в основе послеоперационной боли у пациентов со сниженной чувствительностью барорефлекса. Дальнейшим шагом станет внешняя валидация модели в многоцентровых исследованиях. Также необходима разработка многофакторных моделей, учитывающих клинические, психологические и биологические параметры для точного предсказания послеоперационной боли. Методы машинного обучения и искусственного интеллекта могут быть использованы для анализа больших данных и улучшения прогностических моделей. Разработка новых схем мультимодальной анальгезии, комбинирующих различные методы и препараты, поможет достичь максимального обезбоживания при минимальных дозах каждого компонента. Персонализированный подход, учитывающий генетические, физиологические и психологические особенности пациента, станет ключевым элементом успешного обезбоживания пациенток с высоким риском развития интенсивного болевого синдрома.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД – артериального давления

ВСР – вариабельность сердечного ритма

ДАД – диастолическое артериальное давление

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПКА – пациент-контролируемая анальгезия

ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота

ППА – показатель задержки дыхания на вдохе

САД – среднее артериальное давление

ФНО- α , TNF- α – фактор некроза опухоли-альфа

ЦНС – центральная нервная система

ЦОГ – циклооксигеназа

ЧБР – чувствительность барорефлекса

ЧРШ – числовая рейтинговая шкала

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЯОП – ядро одиночного пути

ASA – American Society of Anesthesiologists – шкала физического статуса пациентов

AUC – Area Under the Curve – площадь под кривой

A δ – А-дельта волокна (тип нервных волокон)

BIS – биспектральный индекс

GAD-7 – Generalized Anxiety Disorder-7 – опросник для оценки генерализованного тревожного расстройства

$m \pm \sigma$ – среднее значение \pm стандартное отклонение

NRS 0-6 – легкая/умеренная послеоперационная боль

NRS 7-10 – сильная послеоперационная боль

p – уровень значимости

PCS – Pain Catastrophizing Scale – шкала катастрофизации боли

PHQ-9 – Patient Health Questionnaire-9 (опросник для оценки депрессии)

QoR-15 – опросник качества восстановления

ROC – Receiver Operating Characteristic – кривая операционных характеристик приемника

RR-И – RR-интервал

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Витик, А. А. Органопротекторные свойства агониста $\alpha 2$ -адренорецепторов дексмедетомидина (обзор литературы) / А. А. Витик, Н. П. Шень // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2018. – № 4. – С. 74-79. – <https://doi.org/10.21320/1818-474X-2018-4-74-79>.
2. Влияние длительности произвольного порогового апноэ на течение анестезии при обширных абдоминальных операциях у пациентов с различным типом метаболизма: пилотное исследование / Н. В. Трёмбач, Д. Э. Федунец, С. А. Дряев [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2023. – № 6. – С. 101.
3. Выбор метода статистического анализа / А. Н. Кузовлев, М. Я. Ядгаров, Л. Б. Берикашвили [и др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2021. – № 3. – С. 88-93.
4. Заболотских, И. Б. Физиологические основы различий стрессорной устойчивости здорового и больного человека: монография / И. Б. Заболотских, В. А. Илюхина. – Краснодар: Изд-во Кубанской медицинской академии, 1995. – 100 с.
5. Золотарева, А. А. Адаптация русскоязычной версии шкалы генерализованного тревожного расстройства (Generalized Anxiety Disorder-7) / А. А. Золотарева // Консультативная психология и психотерапия. – 2023. – Т. 31, № 4. – С. 31-46.
6. Методические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации по системной токсичности местных анестетиков / Р. Е. Лахин, А. Ж. Баялиева, А. А. Ежевская [и др.] // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2019. – Т. 13, № 1-4. – С. 31-41. – <https://doi.org/10.17816/1993-6508-2019-13-1-4-31-41>.
7. Овечкин, А. М. Анестезия и аналгезия при лапароскопических операциях – есть ли особенности? / А. М. Овечкин, С. В. Сокологорский,

М. Е. Политов // Анестезиология и реаниматология. – 2019. – № 3. – С. 34-42. – <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology201903134>.

8. Овечкин, А. М. Ибупрофен для внутривенного введения: новые возможности применения НПВС в схемах послеоперационного обезболивания / А. М. Овечкин, М. Е. Политов, С. В. Сокологорский // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2022. – Т. 16, № 2. – С. 91-101. – <https://doi.org/10.17816/1993-6508-2022-16-2-91-101>.

9. Патент № 2630885 Российская Федерация, МПК А61В 5/08. Способ оценки чувствительности периферического хеморефлекса : заявл. 23.08.2016 : опубл. 13.09.2017 / Заболотских И. Б., Трёмбач Н. В.; патентообладатели: федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Заболотских И. Б., Трёмбач Н. В. – Бюл. № 26. – 6 с.

10. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации / А. М. Овечкин, А. Ж. Баялиева, А. А. Ежевская [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2019. – №4. – С. 9-33.

11. Тафалгин – отечественный инновационный тетрапептидный препарат для подкожного введения: обзор результатов клинических исследований I и II фаз / В. С. Косоруков, Г. Р. Абузарова, Е. Р. Захарочкина [и др.] // Опухоли головы и шеи. – 2022. – Т. 12, № 2. – С. 89-107.

12. Эффективность и безопасность препарата Тафалгин у пациентов с онкологической болью. Результаты открытого сравнительного многоцентрового рандомизированного клинического исследования / Г. Р. Абузарова, В. С. Косоруков, О. Ю. Гамзелева [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2022. – Т. 11, № 5. – С. 38-48. – <https://doi.org/10.17116/onkolog20221105138>.

13. Эффективность нового пептидного анальгетика тафалгина в лечении послеоперационной боли / А. Е. Карелов, В. С. Косоруков, Ю. Н. Краевская [и др.]

др.] // Анестезиология и реаниматология. – 2023. – № 6. – С. 75-83. – <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202306175>.

14. A bilateral cortico-bulbar network associated with breath holding in humans, determined by functional magnetic resonance imaging / L. McKay, L. Adams, R. Frackowiak, D. Corfield // *NeuroImage*. – 2008. – Vol. 40 – P. 1824-1832. – <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.01.058>.

15. A Brief Measure for Assessing Generalized Anxiety Disorder / R. L. Spitzer, K. Kroenke, J. B. W. Williams, B. Löwe // *Archives of Internal Medicine*. – 2006. – Vol. 166, № 10 : 1092. – <https://doi.org/10.1001/archinte.166.10.1>.

16. A new breath-holding test may noninvasively reveal early lung abnormalities caused by smoking and/or obesity / H. Inoue, K. Yamauchi, H. Kobayashi [et al.] // *Chest*. – 2009. – Vol. 136. – P. 545-553.

17. Abdel-Rahman, A. R. Gender-related differences in the baroreceptor reflex control of heart rate in normotensive humans / A. R. Abdel-Rahman, R. H. Merrill, W. R. Wooles // *Journal of Applied Physiology* (1985). – 1994. – Vol. 77. – P. 606-613.

18. Abnormalities of cardiovascular neural control and reduced orthostatic tolerance in patients with primary fibromyalgia / R. Furlan, S. Colombo, F. Perego [et al.] // *The Journal of Rheumatology*. – 2005. – Vol. 32. – P. 1787-1793.

19. Activation of the sympathetic nervous system modulates neutrophil function / A. J. Nicholls, S. W. Wen, P. Hall [et al.] // *J. Leukoc. Biol.* – 2018. – Vol. 103. – P. 295-309. – <https://doi.org/10.1002/JLB.3MA0517-194RR>.

20. Activation of the $\alpha 2B$ adrenoceptor by the sedative sympatholytic dexmedetomidine / D. Yuan, Z. Liu, J. Kaindl [et al.] // *Nat Chem Biol*. – 2020. – Vol. 16. – P. 507–512. – <https://doi.org/10.1038/s41589-020-0492-2>.

21. Acupuncture combined with ondansetron for prevention of postoperative nausea and vomiting in high-risk patients undergoing laparoscopic gynaecological surgery: A randomised controlled trial / S. Yan, M. Xu, X. Zou [et al.] // *United European Gastroenterol J*. – 2023. – Vol. 11, № 6. – P. 564-575. – <https://doi.org/10.1002/ueg2.12421>.

22. Acute and persistent effects of smoking on the baroreceptor function / U. Gerhardt, P. Vorneweg, M. Riedasch, H. Hohage // *Journal of Autonomic Pharmacology*. – 1999. – Vol. 19. – 105-108.
23. Adrenergic dysregulation and pain with and without acute beta-blockade in women with fibromyalgia and temporomandibular disorder / K. C. Light, E. E. Bragdon, K. M. Grewen [et all.] // *J Pain*. – 2009. – Vol. 10, № 5. – P. 542-552.
24. Agarwal, S. K. Electrical stimulation of nucleus tractus solitarius excites vagal preganglionic cardiomotor neurons of the nucleus ambiguus in rats / S. K. Agarwal, F. R. Calaresu // *Brain Res*. – 1992. – Vol. 574. – P. 320-324.
25. Al’Absi, M. Adrenocortical and hemodynamic predictors of pain perception in men and women / M. al’Absi, K. L. Petersen, L. E. Wittmers // *Pain*. – 2002. – Vol. 96. – P. 197-204.
26. Al’Absi, M. Pain perception and cardiovascular responses in men with positive parental history for hypertension / M. al’Absi, T. Buchanan, W. R. Lavallo // *Psychophysiology*. – 1996. – Vol. 33. – P. 655-661.
27. Al-Hasani, R. Molecular Mechanisms of Opioid Receptor-dependent Signaling and Behavior / R. Al-Hasani, M. R. Bruchas // *Anesthesiology*. – 2011. – Vol. 115, № 6. – P. 1363-1381. – <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318238bba6>.
28. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea / K. Narkiewicz, N. Montano, C. Cogliati [et all.] // *Circulation*. – 1998. – Vol. 98. – P. 1071-1077.
29. Analgesic properties of a dexmedetomidine infusion after uvulopalatopharyngoplasty in patients with obstructive sleep apnea / W. M. Abdelmageed, K. M. Elquesny, R. I. Shabana [et all.] // *Saudi J Anaesth*. – 2011. – Vol. 5. – P. 150-156.
30. Anti-inflammatory effects of perioperative dexmedetomidine administered as an adjunct to general anesthesia: A meta-analysis / B. Li, Y. Li, S. Tian [et all.] // *Sci. Rep*. – 2015. – Vol. 5 : 12342. – <https://doi.org/10.1038/srep12342>.
31. Antinociceptive potentiation and attenuation of tolerance by intrathecal β -arrestin 2 small interfering RNA in rats / C. H. Yang, H. W. Huang, K. H. Chen [et

all.] // Br J Anaesth. – 2011. – Vol. 107. – P. 774-781. – <https://doi.org/10.1093/bja/aer291>.

32. Application of opioid-free general anesthesia for gynecological laparoscopic surgery under ERAS protocol: a non-inferiority randomized controlled trial / L. Chen, W. He, X. Liu [et all.] // BMC Anesthesiol. – 2023. – Vol. 23, № 1 : 34. – <https://doi.org/10.1186/s12871-023-01994-5>.

33. Argoff, C. E. Recent Management Advances in Acute Postoperative Pain / C. E. Argoff // Pain Pract. – 2014. – Vol. 14. – P.477-487.

34. Arterial hypertension is associated with hypalgesia in humans / S. Ghione, C. Rosa, L. Mezzasalma, E. Panattoni // Hypertension. – 1988. – Vol. 12. – P. 491-497.

35. Ärzteschaft, A. D. D. Agranulozytose nach Metamizol – sehr selten, aber häufiger als gedacht (Aus der UAW-Datenbank) / A. D. D. Ärzteschaft // Dtsch Arztebl. – 2011. – Vol. 108. – P. 1758-1759.

36. Assessing baroreflex gain from spontaneous variability in conscious dogs: role of causality and respiration / A. Porta, G. Baselli, O. Rimoldi [et all.] // Am J Physiol Heart Circ Physiol. – 2000. – Vol. 279. – P. H2558-H2567. – <https://doi.org/10.1152/ajpheart.2000.279.5.H2558>.

37. Assessment of baroreceptor reflex sensitivity by means of spectral analysis / H. W. Robbe, L. J. Mulder, H. Ruddel [et all.] // Hypertension. – 1987. – Vol. 10. – P. 538-543.

38. Assessment of baroreflex control from beat-to-beat blood pressure and heart rate changes: a validation study / L. L. Watkins, C. Fainman, J. Dimsdale, M. G. Ziegler // Psychophysiology. – 1995. – Vol. 32. – P. 411-414.

39. Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome / G. A. Reyes del Paso, S. Garrido, A. Pulgar, S. Duschek // Journal of Psychosomatic Research. – 2011. – Vol. 70. – P. 125-134.

40. Autonomic cardiovascular control and responses to experimental pain stimulation in fibromyalgia syndrome / G. A. Reyes del Paso, S. Garrido, A. Pulgar [et all.] // J Psychosom Res. – 2011. – Vol. 70, № 2. – P. 125-134.

41. Autonomic Dysfunction Precedes Development of Rheumatoid Arthritis: A Prospective Cohort Study / F. A. Koopman, M. W. Tang, J. Vermeij [et all.] // *EBioMedicine*. – 2016. – Vol. 6. – P. 231-237.
42. Autonomic nervous function and baroreflex sensitivity in hypertensive diabetic patients / W. Ding, L. Zhou, Y. Bao [et all.] // *Acta Cardiologica*. – 2011. – Vol. 66. – P. 465-470.
43. Autonomic nervous system activity is independently associated with the risk of shift in the non-dipper blood pressure pattern / V. Dauphinot, P. Gosse, M. P. Kossovsky [et all.] // *Hypertension Research*. – 2010. – Vol. 33. – P. 1032-1037.
44. Bali, A. Renin-angiotensin system in pain: existing in a double life? / A. Bali, N. Singh, A. S. // *Jaggi J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. – 2014. – Vol. 15. – P. 329-340.
45. Baroreceptor activation reduces reactivity to noxious stimulation: implications for hypertension / B. R. Dworkin, R. J. Filewich, N. E. Miller [et all.] // *Science*. – 1979. – Vol. 205. – P. 1299-1301.
46. Baroreceptor stimulation alters pain sensation depending on tonic blood pressure / T. Elbert, B. Rockstroh, W. Lutzenberger [et all.] // *Psychophysiology*. – 1988. – Vol. 25. – P. 25-29.
47. Baroreflex activation in conscious rats modulates the joint inflammatory response via sympathetic function / G. S. Bassi, F. Brognara, J. A. Castania [et all.] // *Brain, Behavior, and Immunity*. – 2015. – Vol. 49. – P. 140-147.
48. Baroreflex analysis in diabetes mellitus: linear and nonlinear approaches / M. Javorka, Z. Lazarova, I. Tonhajzerova [et all.] // *Med Biol Eng Comput*. – 2011. – Vol. 49. – P. 279-288.
49. Baroreflex and cerebral autoregulation are inversely correlated / N. Nasr, M. Czosnyka, A. Pavy-Le Traon [et all.] // *Circulation Journal*. – 2014. – Vol. 78. – P. 2460-2467.
50. Baroreflex function in females: changes with the reproductive cycle and pregnancy / V. L. Brooks, P. A. Cassaglia, D. Zhao, R. K. Goldman // *Gender Medicine*. – 2012. – Vol. 9. – P. 61-67.

51. Baroreflex Impairment After Subarachnoid Hemorrhage Is Associated With Unfavorable Outcome / N. Nasr, R. Gaio, M. Czosnyka [et all.] // *Stroke*. – 2018. – Vol. 49, №7. – P. 1632-1638. – <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.118.020729>.

52. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials / M. T. La Rovere, G. D. Pinna, S. H. Hohnloser [et all.] // *Circulation*. – 2001. – Vol. 103. – P. 2072-2077.

53. Baroreflex sensitivity associated hypoalgesia in healthy states is altered by chronic pain / O. Y. Chung, S. Bruehl, L. Diedrich [et all.] // *Pain*. – 2008. – Vol. 138. – P. 87-97.

54. Baroreflex sensitivity in asymptomatic coronary atherosclerosis / S. Simula, T. Laitinen, E. Vanninen [et all.] // *Clinical Physiology and Functional Imaging*. – 2013. – Vol. 33. – P. 70-74.

55. Baroreflex stimulation attenuates central but not peripheral inflammation in conscious endotoxemic rats / F. Brognara, J. A. Castania, D. P. M. Dias [et all.] // *Brain Res*. – 2018. – Vol. 1682. – P. 54-60. – <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2018.01.003>.

56. Bartley, E. J. Sex differences in pain: a brief review of clinical and experimental findings / E. J. Bartley, R. B. Fillingim // *Br J Anaesth*. – 2013. – Vol. 111, № 1. – P. 52-58.

57. Benarroch, E. E. The arterial baroreflex: functional organization and involvement in neurologic disease / E. E. Benarroch // *Neurology*. – 2008. – Vol. 71. – P. 1733-1738.

58. Blood pressure and risk of headache: a prospective study of 22 685 adults in Norway / K. Hagen, L. J. Stovner, L. Vatten [et all.] // *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. – 2022. – Vol. 72. – P 463-466.

59. Bossut, D. F. Effects of cardiac vagal afferent electrostimulation on the responses of trigeminal and trigeminothalamic neurons to noxious orofacial stimulation / D. F. Bossut, W. Maixner // *Pain*. – 1996. – Vol. 65. – P. 101-109.

60. Breath-holding test in subjects with near-fatal asthma. A new index for dyspnea perception / L. J. Nannini, G. A. Zaietta, A. J. Guerrera [et al.] // *Respir Med.* – 2007. – Vol. 101. – P. 246-253.
61. Brooks, V. L. Pregnancy and the endocrine regulation of the baroreceptor reflex / V. L. Brooks, R. A. Dampney, C. M. Heesch // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology.* – 2010. – Vol. 299. – P. R439-R451. – <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00059.2010>.
62. Bruehl, S. Interactions between the cardiovascular and pain regulatory systems: an updated review of mechanisms and possible alterations in chronic pain / S. Bruehl, O. Y. Chung // *Neurosci Biobehav Rev.* – 2004. – Vol. 28. – P. 395-414.
63. Bruehl, S. The relationship between pain sensitivity and blood pressure in normotensives / S. Bruehl, C. R. Carlson, J. A. McCubbin // *Pain.* – 1992. – Vol. 48. – P. 463-467.
64. Cardiac arrest in a patient with anterior fascicular block after administration of dexmedetomidine with spinal anesthesia: A case report / B. J. Kim, B. I. Kim, S. H. Byun [et all.] // *Medicine.* – 2016. – Vol. 95 : e5278. – <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000005278>.
65. Cardiac-gated neuromodulation increased baroreflex sensitivity and reduced pain sensitivity in female fibromyalgia patients / K. Thieme, K. Jung, M. G. Mathys [et all.] // *Journal of Clinical Medicine.* – 2022. – Vol. 11, № 20 : 6220. – <https://doi.org/10.3390/jcm11206220>.
66. Cardiopulmonary baroreceptors modify pain intensity in patients with chronic back pain / Y. Iwakuma, D. A. Clonch, J. Liu [et all.] // *Res Sq [Preprint].* – 2023 : rs.3.rs-3154622. – <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-3154622/v1>.
67. Cardiopulmonary baroreflex stimulation and blood pressure-related hypoalgesia / B. D'Antono, B. Ditto, A. Sita, S. B. Miller // *Biol Psycho.* – 2000. – Vol. 53. – P. 217-31.
68. Cardiovascular influences on conditioned pain modulation / P. Chalaye, L. Devoize, S. Lafrenaye [et all.] // *Pain.* – 2013. – Vol. 154. – P. 1377-1382.

69. Carollo, D. S. Dexmedetomidine: A review of clinical applications / D. S. Carollo, B. D. Nossaman, U. Ramadhyani // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2008. – Vol. 21. – P. 457-461.
70. Carotid baroreflex control of arterial blood pressure at rest and during dynamic exercise in aging humans / J. P. Fisher, A. Kim, C. N. Young, P. J. Fadel // *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* – 2010. – Vol. 299. – P. R1241-R1247. – <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00462.2010>.
71. Carotid sinus baroreceptor control of arterial pressure in renovascular hypertensive subjects / G. Mancia, A. Ferrari, G. Leonetti [et all.] // *Hypertension.* – 1982. – Vol. 4. – P. 47-50.
72. Carter, J. Fast-track surgery in gynaecology and gynaecologic oncology: a review of a rolling clinical audit / J. Carter // *ISRN Surg.* – 2012. – Vol. 2012 : 368014. – <https://doi.org/10.5402/2012/368014>.
73. Central effects of baroreceptor activation in humans: attenuation of skeletal reflexes and pain perception / B. R. Dworkin, T. Elbert, H. Rau [et all.] // *Proc Natl Acad Sci U S A.* – 1994. – Vol. 91. – P. 6329-6333.
74. Central sympatholytic therapy has anti-inflammatory properties in hypertensive postmenopausal women / M. K. Poyhonen-Alho, K. Manhem, P. Katzman [et all.] // *J Hypertens.* – 2008. – Vol. 26. – P. 2445-2449.
75. Chen, P. L. Predictors of subsequent pregnancy in women who underwent laparoscopic cornuostomy or laparoscopic wedge resection for interstitial pregnancy / P. L. Chen, H. H. Lin, S. M. Hsiao // *Journal of the Chinese Medical Association.* – 2019. – Vol. 82, № 2. – P. 138-142. – <https://doi.org/10.1097/JCMA.000000000000016>.
76. Cheng, G. S. A review of postoperative analgesia for breast cancer surgery / G. S. Cheng, B. M. Ilfeld // *Pain Manag.* – 2016. – Vol. 6. – P. 603-618.
77. Chronic hypersensitivity for inflammatory nociceptor sensitization mediated by the epsilon isozyme of protein kinase C / K. O. Aley, R. O. Messing, D. Mochly-Rosen, J. D. Levine // *Journal of Neuroscience.* – 2000. – Vol. 20. – P. 4680-4685.

78. Chronic migraine headache prevention with noninvasive vagus nerve stimulation: The EVENT study / S. D. Silberstein, A. H. Calhoun, R. B. Lipton [et all.] // *Neurology*. – 2016. – Vol. 87. – P. 529-538.

79. Chronic Postoperative Pain After Robot-Assisted Laparoscopic Hysterectomy For Endometrial Cancer / S. Lunde, K. K. Petersen, P. Kugathasan [et all.] // *Journal of Gynecological Surgery*. – 2019. – Vol. 35. – P.140-146.

80. Clinical application, the use of dexmedetomidine in intensive care sedation / Y. Shehabi, J. A. Botha, D. Ernest [et all.] // *Crit Care Shock*. – 2010. – Vol. 13. – P. 40-50.

81. Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain / C. K. Ong, R. A. Seymour, P. Lirk, A. F. Merry // *Anesth Analg*. – 2010. – Vol. 110. – P. 1170-1179.

82. Comparison of the morphine-sparing effect of intraoperative dexmedetomidine with and without loading dose following general anesthesia in multiple-fracture patients: A prospective, randomized, controlled clinical trial / J. N. Zhao, M. Kong, B. Qi, D. J. Ge // *Medicine*. – 2016. – Vol. 95, № 33 : e4576. – <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004576>.

83. Comparison of the pro-postoperative analgesia of intraoperative dexmedetomidine with and without loading dose following general anesthesia: A prospective, randomized, controlled clinical trial / W. Fan, H. Yang, Y. Sun [et all.] // *Medicine*. – 2017. – Vol. 96 : e6106. – <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006106>.

84. Continuous intravenous perioperative lidocaine infusion for postoperative pain and recovery in adults / S. Weibel, Y. Jelting, N. L. Pace [et all.] // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2018. – Vol. 6, № 6 : CD009642. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD009642.pub3>.

85. Contribution of Baroreceptor Function to Pain Perception and Perioperative Outcomes / H. Suarez-Roca, R. Y. Klinger, M. V. Podgoreanu [et all.] // *Anesthesiology*. – 2019. – Vol. 130, № 4. – P. 634-650. – <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002510>.

86. Decreased baroreflex sensitivity is linked to sympathovagal imbalance, low-grade inflammation, and oxidative stress in pregnancy-induced hypertension / M. Subha, P. Pal, G. K. Pal [et all.] // *Clin Exp Hypertens.* – 2016. – Vol. 38, № 8. – P. 666-672.
87. Decreased baroreflex sensitivity is linked to the atherogenic index, retrograde inflammation, and oxidative stress in subclinical hypothyroidism / A. N. Syamsunder, P. Pal, G. K. Pal [et all.] // *Endocr Res.* – 2017. – Vol. 42, № 1. – P. 49-58.
88. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea / J. T. Carlson, J. A. Hedner, J. Sellgren [et all.] // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* – 1996. – Vol. 154. – P. 1490-1496.
89. Determinants of spontaneous baroreflex sensitivity in a healthy working population / A. Kardos, G. Watterich, R. de Menezes [et all.] // *Hypertension.* – 2001. – Vol. 37. – P. 911-916.
90. Development of causal interactions between systolic blood pressure and inter-beat intervals in adolescents / J. Svacinova, M. Javorka, Z. Novakova [et all.] // *Physiol Res.* – 2015. – Vol. 64. – P. 821-829.
91. Dexmedetomidine and postoperative shivering in patients undergoing elective abdominal hysterectomy / E. G. Elvan, B. Oc, S. Uzun [et all.] // *Eur J Anaesthesiol.* – 2008. – Vol. 25. – P. 357-364.
92. Dexmedetomidine controls systemic cytokine levels through the cholinergic anti-inflammatory pathway / H. Xiang, B. Hu, Z. Li, J. Li // *Inflammation.* – 2014. – Vol. 37. – P. 1763-1770. – <https://doi.org/10.1007/s10753-014-9906-1>.
93. Dexmedetomidine infusion as an analgesic adjuvant during laparoscopic small es, cholecystectomy: A randomized controlled study / K. Bielka, I. Kuchyn, V. Babych [et all.] // *BMC Anesthesiol.* – 2018. – Vol. 18, № 1 : 44. – <https://doi.org/10.1186/s12871-018-0508-6>.
94. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: The effect on recovery outcome variables / B. Tufanogullari, P. F. White, M. P. Peixoto [et all.] // *Anesth Analg.* – 2008. – Vol. 106. – P. 1741-1748.

95. Diffuse noxious inhibitory controls (DNIC) in animals and in man / D. Le Bars, L. Villanueva, D. Bouhassira, J. C. Willer // *Patol Fiziol Eksp Ter.* – 1992. – Vol. 1. – P. 55-65.
96. Dipyrone is the preferred nonopioid analgesic for the treatment of acute and chronic pain. A survey of clinical practice in German-speaking countries / L. Reist, J. Erlenwein, W. Meissner [et all.] // *Eur J Pain.* – 2018. – Vol. 22. – P. 1103-1112.
97. Ditto, B. Risk for hypertension and pain sensitivity in women / B. Ditto, J. France, C. R. France // *Int J Behav Med.* – 1997. – Vol. 4. – P. 117-130.
98. Diurnal variation in the mechanical and neural components of the baroreflex / C. E. Taylor, G. Atkinson, C. K. Willie [et all.] // *Hypertension.* – 2011. – Vol. 58. – P. 51-56.
99. Does hypertension protect against chronic musculoskeletal complaints? The Nord-Trøndelag Health Study / K. Hagen, J. A. Zwart, J. Holmen [et all.] // *Arch Intern Med.* – 2005. – Vol. 165, № 8. – P. 916-922.
100. Drummond, P. D. The effect of sympathetic activity on thermal hyperalgesia in capsaicin-treated skin during body cooling and warming / P. D. Drummond // *Eur J Pain.* – 2001. – Vol. 5 – P. 59-67.
101. Duschek, S. Relationship between baroreceptor cardiac reflex sensitivity and pain experience in normotensive individuals / S. Duschek, I. Mück, G.R. Del Paso // *International Journal of Psychophysiology.* – 2007. – Vol. 65. – P. 193-200.
102. Duschek, S. The behavioral impact of baroreflex function: a review / S. Duschek, N. S. Werner, Reyes G. A. Del Paso // *Psychophysiology.* – 2013. – Vol. 50. – P. 1183-1193.
103. Dworkin, B. Hypertension as a learned response, Behavioral medicine in cardiovascular disorders / B. Dworkin; Edited by T. Elbert, W. Langosh, A. Steptoe, D. Vaitl, U. K. Chichester. – Wiley, 1988.
104. Effect of altering conditions of the sequence method on baroreflex sensitivity / L. C. Davies, D. P. Francis, A. C. Scott [et all.] // *Journal of Hypertension.* – 2001. – Vol. 19. – P. 1279-1287.

105. Effect of combining dexmedetomidine and morphine for intravenous patient-controlled analgesia / T. F. Lin, Y. C. Yeh, F. S. Lin [et all.] // *Br J Anaesth.* – 2009. – Vol. 102. – P. 117-122.

106. Effect of dexmedetomidine on intracranial pressure in patients undergoing gynecological laparoscopic surgery in Trendelenburg position through ultrasonographic measurement of optic nerve sheath diameter / T. Zhu, C. Yuan, M. Qian [et all.] // *Am J Transl Res.* – 2022. – Vol. 14, № 9. – P. 6349-6358.

107. Effect of dexmedetomidine on postoperative nausea and vomiting in female patients undergoing radical thoracoscopic lung cancer resection / H. Zhu, S. Wang, R. Wang [et all.] // *Front Pharmacol.* – 2024. – Vol. 15 : 1353620. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1353620>.

108. Effect of local anaesthetic infiltration on postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy: randomized clinical trial / W. Suragul, A. Tantawanit, N. Rungsakulkij [et all.] // *BJS Open.* – 2022. – Vol. 6, № 3 : zrac066. – <https://doi.org/10.1093/bjsopen/zrac066>.

109. Effect of opioid-free anesthesia on postoperative analgesia after laparoscopic gynecologic surgery / J. Chen, Q. Luo, S. Huang, J. Jiao // *Minerva Anesthesiol.* 2022. – Vol. 88, № 6. – P. 439-447. – <https://doi.org/10.23736/S0375-9393.22.15850-5>.

110. Effect of opioid-free anesthesia on postoperative nausea and vomiting after gynecological surgery: a systematic review and meta-analysis / Z. Zhang, C. Li, L. Xu [et al.] // *Front Pharmacol.* – 2024. – Vol. 14 : 1330250. – <https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1330250>.

111. Effect of the dexamethasone-ondansetron combination versus dexamethasone-aprepitant combination to prevent postoperative nausea and vomiting / S. Bilgen, N. Kızılcık, M. Haliloğlu [et all.] // *Turk J Anaesthesiol Reanim.* – 2018. – Vol. 46, № 5. – P. 373-380. – <https://doi.org/10.5152/TJAR.2018.53179>.

112. Effects of artificial and natural baroreceptor stimulation on nociceptive responding and pain / L. Edwards, D. McIntyre, D. Carroll [et all.] // *Psychophysiology.* – 2003. – Vol. 40. – P. 762-769.

113. Effects of dexmedetomidine on haemodynamics in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy – A comparative study / D. P. Bhattacharjee, S. K. Nayek, S. Dawn [et all.] // *J Anaesth Clin Pharmacol.* – 2010. – Vol. 26. – P. 45-48.
114. Effects of naloxone on hemodynamic and sympathetic nerve responses to pain in normotensive vs. borderline hypertensive men / H. P. Schobel, H. O. Handwerker, R. E. Schmieder [et all.] // *J Auton Nerv Syst.* – 1998. – Vol. 69. – P. 49-55.
115. Effects of preanesthetic administration of midazolam, clonidine, or dexmedetomidine on postoperative pain and anxiety in children / A. P. Schmidt, E. A. Valinetti, D. Bandeira [et all.] // *Paediatr Anaesth.* – 2007. – Vol. 17. – P. 667-674.
116. Effects of PRES baroreceptor stimulation on thermal and mechanical pain threshold in borderline hypertensives and normotensives / H. Rau, S. Brody, W. Larbig [et all.] // *Psychophysiology.* – 1994. – Vol. 31. – P. 480-485.
117. Emergence delirium in adults in the post-anaesthesia care unit / C. Lepouse, C. A. Lautner, L. Liu [et all.] // *Br J Anaesth.* – 2006. – Vol. 96, № 6. – P. 747-753. – <https://doi.org/10.1093/bja/ael094>.
118. Endorphinergic mechanism in the central cardiovascular and analgesic effects of clonidine / G. Kunos, R. Mosqueda-Garcia, J. A. Mastrianni, F. V. // *Abbott Can J Physiol Pharmacol.* – 1987. – Vol. 65. – P. 1624-1632.
119. Evaluation of the baroreceptor-heart rate reflex by 24-hour intra-arterial blood pressure monitoring in humans / G. Parati, M. Di Rienzo, G. Bertinieri [et all.] // *Hypertension.* – 1988. – Vol. 12. – P. 214-222.
120. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting / C. C. Apfel, F. M. Heidrich, S. Jukar-Rao [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2012. – Vol. 109, № 5. – P. 742-753. – <https://doi.org/10.1093/bja/aes276>.
121. Evoked pain analgesia in chronic pelvic pain patients using respiratory-gated auricular vagal afferent nerve stimulation / V. Napadow, R. R. Edwards, C. M. Cahalan [et all.] // *Pain Medicine.* – 2012. – T. 13. – C. 777-789.

122. Experimental pain tolerance is decreased and independent of clinical pain intensity in patients with endometriosis / M. van Aken, J. Oosterman, T. van Rijn [et all.] // *Fertility and Sterility*. – 2018. – Vol. 110, № 6. – P. 1118-1128. – <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2018.06.040>.

123. Factors influencing the altered pain perception in the spontaneously hypertensive rat / W. Maixner, K. B. Touw, M. J. Brody [et all.] // *Brain research*. – 1982. – Vol. 237. – P. 137-145.

124. Faouzi, A. Biased Opioid Ligands / A. Faouzi, B. R. Varga, S. Majumdar // *Molecules*. – 2020. – Vol. 25, № 18 : 4257. – <https://doi.org/10.3390/molecules25184257>.

125. Fields, H. L. The Doctor's Dilemma: Opiate Analgesics and Chronic Pain / H. L. Fields // *Neuron*. – 2011. – Vol. 69. – P. 591-594. – <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.02.001>.

126. Fillingim, R. B. Gender differences in the responses to noxious stimuli / R. B. Fillingim, W. Maixner // *Pain Forum*. – 1995. – Vol. 4. – P. 209-221.

127. Fillingim, R. B. The influence of resting blood pressure and gender on pain responses / R. B. Fillingim, W. Maixner // *Psychosomatic medicine*. – 1996. – Vol. 1585, № 4. – P. 326-332.

128. Fos expression by glutamatergic neurons of the solitary tract nucleus after phenylephrine-induced hypertension in rats / M. Weston, H. Wang, R. L. Stornetta [et all.] // *J Comp Neurol*. – 2003. – Vol. 460. – P. 525-541.

129. Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia / T. Ketch, I. Biaggioni, R. Robertson, D. Robertson // *Circulation*. – 2002. – Vol. 105. – P. 2518-2523.

130. France, C. Pain sensitivity in offspring of hypertensives at rest and during baroreflex stimulation / C. France, B. Ditto, P. Adler // *J Behav Med*. – 1991. – Vol. 14. – P. 513-525.

131. France, C. R. Assessing supraspinal modulation of pain perception in individuals at risk for hypertension / C. R. France, S. Suchowiecki // *Psychophysiology*. – 2001. – Vol. 38. – P. 107-113.

132. France, C. R. Parental history of hypertension and enhanced cardiovascular reactivity are associated with decreased pain ratings / C. R. France, K. M. Stewart // *Psychophysiology*. – 1995. – Vol. 32. – P. 571-578.

133. France, C. R. Postsurgical pain is attenuated in men with elevated systolic blood pressure / C. R. France, J. Katz // *Pain Res Manage*. – 1999. – Vol. 4. – P. 100-103.

134. Functional Selectivity at the μ -Opioid Receptor: Implications for Understanding Opioid Analgesia and Tolerance / K. M. Raehal, C. L. Schmid, C. E. Groer, L. M. Bohn // *Pharmacol Rev*. – 2011. – Vol. 63. – P. 1001-1019. – <https://doi.org/10.1124/pr.111.004598>.

135. Giudice, L. C. Clinical practice. Endometriosis / L. C. Giudice // *New England Journal of Medicine*. – 2010. – Vol. 362. – P. 2389-2398.

136. Grote, L. Reduced alpha- and beta(2)-adrenergic vascular response in patients with obstructive sleep apnea / L. Grote, H. Kraiczi, J. Hedner // *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. – 2000. – T. 162. – C. 1480-1487.

137. Heart rate as an independent prognostic risk factor in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention / G. Parodi, B. Bellandi, R. Valenti [et all.] // *Atherosclerosis*. – 2010. – Vol. 211. – P. 255-259.

138. Heidari, F. Prevalence of fibromyalgia in general population and patients, a systematic review and meta-analysis / F. Heidari, M. Afshari, M. Moosazadeh // *Rheumatol Int*. – 2017. – Vol. 37. – P. 1527-1539.

139. Hematoma risks of nonsteroidal anti-inflammatory drugs used in plastic surgery procedures: A systematic review and meta-analysis / N. J. Walker, V. M. Jones, L. Kratky [et all.] // *Ann Plast Surg*. – 2019. – Vol. 82, 6S Suppl 5. – P. S437-S445. – <https://doi.org/10.1097/SAP.0000000000001898>.

140. Hernandez G., et al. Effects of dexmedetomidine and esmolol on systemic hemodynamics and exogenous lactate clearance in early experimental septic shock / G. Hernandez, P. Tapia, L. Alegria [et all.] // *Crit. Care*. – 2016. – Vol. 20, № 1. – <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1419-x>.

141. Herpin, D. Mid- and long-term reproducibility of noninvasive measurements of spontaneous arterial baroreflex sensitivity in healthy volunteers / D. Herpin, S. Ragot // *American Journal of Hypertension*. – 1997. – Vol. 10. – P. 790-797.

142. Horng, H. C. The powerful hemostatic devices are one of the milestones for successful laparoscopic surgery / H. C. Horng, K. H. Tsui, P. H. Wang // *Journal of the Chinese Medical Association*. – 2018. – Vol. 81, № 2. – P. 92-93. – <https://doi.org/10.1016/j.jcma.2017.06.008>.

143. Hudak, P. L. The characteristics of patient satisfaction measures / P. L. Hudak, J. G. Wright // *Spine (Phila Pa 1976)*. – 2000. – Vol. 25, № 24. – P. 3167-3177. – <https://doi.org/10.1097/00007632-200012150-00012>.

144. Impact of opioid-free anaesthesia on postoperative nausea, vomiting and pain after gynaecological laparoscopy - A randomised controlled trial / C. Massoth, J. Schwellenbach, K. Saadat-Gilani [et al.] // *J Clin Anesth*. – 2021. – Vol. 75 : 110437. – <https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2021.110437>.

145. Impaired Baroreflex Function during Orthostatic Challenge in Patients after Spinal Cord Injury / K. Ondrusova, J. Svacinova, M. Javorka [et all.] // *J Neurotrauma*. – 2017. – Vol. 34, № 24. – P. 3381-3387. – <https://doi.org/10.1089/neu.2017.4989>.

146. Impairment on Cardiovascular Autonomic Modulation in Women with Migraine / D. M. Rossi, H. C. D. de Souza, D. Bevilaqua-Grossi [et all.] // *Int J Environ Res Public Health*. – 2022. – Vol. 20, № 1 : 763. – <https://doi.org/10.3390/ijerph20010763>.

147. Improvement of Morphine-Mediated Analgesia by Inhibition of β -Arrestin 2 Expression in Mice Periaqueductal Gray Matter / Y. Li, X. Liu, C. Liu [et all.] // *Int J Mol Sci*. – 2009. – Vol. 10. – P. 954-963. – <https://doi.org/10.3390/ijms10030954>.

148. Increased baroreflex sensitivity and reduced cardiovascular reactivity in individuals with chronic low blood pressure / S. Duschek, A. Dietel, R. Schandry, G. A. Reyes Del Paso // *Hypertension Research*. 2008. Vol. 31. P. 1873–1878.

149. Increased sensitivity to heat pain in chronic low blood pressure / S. Duschek, A. Dietel, R. Schandry, G. A. del Paso // *European journal of pain* (London, England). – 2009. – Vol. 13. – P. 28-34.

150. Increased sympathetic nerve activity and reduced cardiac baroreflex sensitivity in rheumatoid arthritis / A. M. Adlan, J. F. Paton, G. Y. Lip [et all.] // *The Journal of Physiology*. – 2017. – Vol. 595. – P. 967-981.

151. Influence of menstrual cycle on baroreflex control of heart rate: comparison with male volunteers / M. Tanaka, M. Sato, S. Umehara, T. Nishikawa // *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. – 2003. – Vol. 285. – P. R1091-R1097. – <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00162.2003>.

152. Influence of the menstrual cycle on sympathetic activity, baroreflex sensitivity, and vascular transduction in young women / C. T. Minson, J. R. Halliwill, T. M. Young, M. J. Joyner // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101. – P. 862-868.

153. Interdependence of rostral and caudal ventrolateral medullary areas in the control of blood pressure / R. N. Willette, S. Punnen, A. J. Krieger, H. N. Sapru // *Brain Res*. – 1984. – Vol. 321. – P. 169-174.

154. Jage, J. *Drugs for Postoperative Analgesia: Routine and New Aspects. Part 1. Non-Opioids.* / J. Jage, R. Laufberg-Feldman, F. Heid // *Anaesthesi.* – 2009. – Vol. 57. – P. 382-390.

155. Jage, J. *Drugs for postoperative analgesia: routine and new aspects: Part 2: opioids, ketamine and gabapentinoids* / J. Jage, R. Laufenberg-Feldmann, F. Heid // *Anaesthesist*. – 2008. – Vol. 57. – P. 491-498.

156. Kalogera, E. *Enhanced Recovery Pathway in Gynecologic Surgery: Improving Outcomes Through Evidence-Based Medicine* / E. Kalogera, S. C. Dowdy // *Obstet Gynecol Clin North Am.* – 2016. – Vol. 43, № 3. – P. 551-573. – <https://doi.org/10.1016/j.ogc.2016.04.006>.

157. Kaufmann, H. *Baroreflex Dysfunction* / H. Kaufmann, L. Norcliffe-Kaufmann, J. A. Palma // *N Engl J Med*. – 2020. – Vol. 382, № 2. – P. 163-178. – <https://doi.org/10.1056/NEJMra1509723>.

158. Keniya, V. M. Dexmedetomidine attenuates sympathoadrenal response to tracheal intubation and reduces perioperative anaesthetic requirement / V. M. Keniya, S. Ladi, R. Naphade // *Indian J Anaesth.* – 2011. – Vol. 55. – P. 352-357.
159. Kocyigit, B. F. Coexistence of fibromyalgia syndrome and inflammatory rheumatic diseases, and autonomic cardiovascular system involvement in fibromyalgia syndrome / B. F. Kocyigit, A. Akyol // *Clinical Rheumatology.* – 2023. – Vol. 42, № 3. – P. 645-652. – <https://doi.org/10.1007/s10067-022-06385-8>.
160. Kroenke, K. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure / K. Kroenke, R. L. Spitzer, J. B. Williams // *J Gen Intern Med.* – 2001. – Vol. 16, № 9. – P. 606-613. – <https://doi.org/10.1046/j.1525-1497.2001.016009606.x>.
161. Kumada, M. Arterial baroreceptor reflex: its central and peripheral neural mechanisms / M. Kumada, N. Terui, T. Kuwaki // *Prog Neurobiol.* – 1990. – Vol. 35. – P. 331-361.
162. Kuusela, T. A. Methodological aspects of baroreflex sensitivity analysis / T. A. Kuusela // *Heart Rate Variability (HRV) Signal Analysis.* – 2012. – P. 43-58.
163. La Rovere, M. T. Baroreflex sensitivity: measurement and clinical implications / M. T. La Rovere, G. D. Pinna, G. Raczak // *Annals of Noninvasive Electrocardiology.* – 2008. – Vol. 13. – P. 191-207.
164. Levine, J. D. Neurogenic inflammation and arthritis / J. D. Levine, S. G. Khasar, P. G. Green // *Ann N Y Acad Sci.* – 2006. – Vol. 1069. – P. 155-167.
165. Li, X. D. Is gabapentin effective and safe in open hysterectomy? A PRISMA compliant meta-analysis of randomized controlled trials / X. D. Li, C. Han, W. L. Yu // *J Clin Anesth.* – 2017. – Vol. 41. – P. 76-83.
166. Lindholm, P. The physiology and pathophysiology of human breath-hold diving. / P. Lindholm, C. Lundgren // *J Appl Physiol (1985).* – 2009. – Vol. 106, № 1. – P. 284-292. – <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.90991.2008>.
167. Local and remote tissue injury upon intestinal ischemia and reperfusion depends on the TLR/MyD88 signaling pathway / T. Victoni, F. R. Coelho, A. L. Soares [et all.] // *Med. Microbiol. Immunol.* – 2010. – Vol. 199, № 1. – P. 35-42. – <https://doi.org/10.1007/s00430-009-0134-5>.

168. Long, J. B. Preemptive analgesia in minimally invasive gynecologic surgery / J. B. Long, K. Bevil, D. L. Giles // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2019. – Vol. 26. – P. 198-218.

169. Low intensity vagal nerve stimulation lowers human thermal pain thresholds / T. J. Ness, R. B. Fillingim, A. Randich [et all.] // *Pain.* – 2000. – Vol. 86. – P. 81-85.

170. Maixner, W. Interaction between cardiovascular and pain modulatory systems: physiological and pathophysiological implications / W. Maixner // *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* – 1991. – Vol. 2. – P. S3–S12. – <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.1991.tb01366.x>.

171. Maixner, W. Role of the right vagal nerve trunk in antinociception / W. Maixner, A. Randich // *Brain Res.* – 1984. – Vol. 298. – P. 374-377.

172. Management of postoperative pain: a clinical practice guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council / R. Chou, D. B. Gordon, O. A. de Leon-Casasola [et all.] // *J Pain.* – 2016. – Vol. 17. – P. 131-157.

173. Manne, G. R. Effects of low dose dexmedetomidine infusion on haemodynamic stress response, sedation and post-operative analgesia requirement in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy / G. R. Manne, M. R. Upadhyay, V. Swadia // *Indian J Anaesth.* – 2014. – Vol. 58. – P. 726-731.

174. Maximal voluntary inspiratory breath holding time test in patients with chronic obstructive pulmonary disease / A. Slim, A. Hedhli, S. C. Rouhou [et al.] // *European Respiratory Journal.* – 2018. – Vol. 52, № 62 : PA4053. – <https://doi.org/10.1183/13993003.congress-2018.PA4053>.

175. McCubbin, J. A. Do endogenous opioids mediate the relationship between blood pressure and pain sensitivity in normotensives? / J. A. McCubbin, S. Bruehl // *Pain.* – 1994. – Vol. 57. – P. 63-67.

176. McKeen, D. M. Supplemental oxygen does not prevent postoperative nausea and vomiting after gynecological laparoscopy / D. M. McKeen, R. Arellano, C. O'Connell // *Can J Anaesth.* – 2009. – Vol. 56, № 9. – P. 651-657. – <https://doi.org/10.1007/s12630-009-9136-4>.

177. McNicol, E. D. Patient controlled opioid analgesia versus non-patient controlled opioid analgesia for postoperative pain / E. D. McNicol, M. C. Ferguson, J. Hudcova // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol. 2015, № 6 : CD003348. . – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003348.pub3>.

178. Measuring baroreflex sensitivity from the gain function between arterial pressure and heart period / G. D. Pinna, R. Maestri, G. Raczak, M. T. La Rovere // *Clin Sci (Lond).* – 2002. – Vol. 103. – P. 81-88.

179. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea / J. P. Baguet, G. Barone-Rochette, R. Tamisier [et all.] // *Nature Reviews Cardiology.* – 2012. – Vol. 9. – P. 679-688.

180. Mechanisms of dexmedetomidine in neuropathic pain / Y. Zhao, J. He, N. Yu [et all.] // *Front Neurosci.* – 2020. – Vol. 14: 330. – <https://doi.org/10.3389/fnins.2020.00330>.

181. Meissner, W. A survey of postoperative pain treatments and unmet needs / W. Meissner, R. Zaslansky // *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology.* – 2019. – Vol. 33. – P. 269-286.

182. Menstrual cycle, blood pressure and ischemic pain sensitivity in women: a preliminary investigation / M. Pflieger, P. A. Straneva, R. B. Fillingim [et all.] // *Int J Psychophysiol.* – 1997. – Vol. 27. – P. 161-166.

183. Meta-analytic evidence for decreased heart rate variability in chronic pain implicating parasympathetic nervous system dysregulation / L. M. Tracy, L. Ioannou, K. S. Baker [et all.] // *Pain.* – 2016. – Vol. 157. – P. 7-29.

184. Model-based causal closed-loop approach to the estimate of baroreflex sensitivity during propofol anesthesia in patients undergoing coronary artery bypass graft / A. Porta, V. Bari, T. Bassani [et all.] // *J Appl Physiol (1985).* – 2013. – Vol. 115. – P. 1032-1042.

185. Modi, G. Bedside pulmonary function tests: An easy and simple pre-operative tool / G. Modi, U. Rawal // *Res Pract Anesthesiol Open J.* – 2023. – Vol. 7, № 1. – P. e1-e4. – <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac020>.

186. Modulation of baroreflex sensitivity by walnuts versus cashew nuts in subjects with metabolic syndrome / A. E. Schutte, J. M. Van Rooyen, H. W. Huisman [et all.] // *American Journal of Hypertension.* – 2006. – Vol. 19. – P. 629-636.

187. Modulation of the human nociceptive flexion reflex across the cardiac cycle / L. Edwards, C. Ring, D. McIntyre, D. Carroll // *Psychophysiology.* – 2001. – Vol. 38, № 4. – P. 712-718.

188. Mores, K. L. Arrestin recruitment and signaling by G protein-coupled receptor heteromers / K. L. Mores, R. J. Cassell, R. M. van Rijn // *Neuropharmacology.* – 2019. – Vol. 152. – P. 15-21. – <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2018.11.010>.

189. Morgan, M. M. Activity of nociceptive modulatory neurons in the rostral ventromedial medulla associated with volume expansion-induced antinociception / M. M. Morgan, H. L. Fields // *Pain.* – 1993. – Vol. 52. – P. 1-9. – [https://doi.org/10.1016/0304-3959\(93\)90108-2](https://doi.org/10.1016/0304-3959(93)90108-2).

190. Morphine administration to the region of the solitary tract nucleus produces analgesia in rats / N. Oley, C. Cordova, M. L. Kelly, J. D. Bronzino // *Brain Res.* – 1982. – Vol. 236. – P. 511-515.

191. Multifactorial preoperative predictors for postcesarean section pain and analgesic requirement / P. H. Pan, R. Coghill, T. T. Houle [et all.] // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 104. – P. 417-425.

192. Multifactorial preoperative predictors for postcesarean section pain and analgesic requirement / P. H. Pan, R. Coghill, T. T. Houle [et all.] // *Anesthesiology.* – 2006– Vol. 104. – P. 417-425.

193. Neural control of the circulation: how sex and age differences interact in humans / M. J. Joyner, J. N. Barnes, E. C. Hart [et all.] // *Comprehensive Physiology.* – 2015. – Vol. 5. – P. 193-215.

194. Nezhat, C. Development and history of morcellators / C. Nezhat, R. K. Zurawin // *Current Opinion in Obstetrics & Gynecology*. – 2018. – Vol. 30, № 1. – P. 65-68. – <https://doi.org/10.1097/GCO.0000000000000425>.

195. Nociceptive afferent vagal input is enhanced after transection of the aortic depressor nerve / S. T. Meller, S. J. Lewis, M. J. Brody, G. F. Gebhart // *Hypertension*. – 1990. – Vol. 15. – P. 797-802.

196. Non-invasive vagus nerve stimulation for the management of refractory primary chronic headaches: A real-world experience / M. Trimboli, A. Al-Kaisy, A. P. Andreou [et all.] // *Cephalalgia*. – 2017. – Vol. 38, № 7. P. 1276-1285. – <https://doi.org/10.1177/0333102417731349>.

197. Opioid use after laparoscopic hysterectomy: prescriptions, patient use, and a predictive calculator / M. Wong, A. Vogell, K. Wright [et all.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2019. – Vol. 220, № 3. – P. 259.e1–259.e11. – <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2018.10.022>.

198. Optimal Management of Endometriosis and Pain / C. Nezhat, N. Vang, P. P. Tanaka, C. Nezhat // *Obstet Gynecol*. – 2019. – Vol. 134, № 4. – P. 834-839. – <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000003461>.

199. Ovechkin, A. M. Postoperative Anesthesia in Obstetrics and Gynecology (Analytical Review) / A. M. Ovechkin // *Regional Anesthesia and Acute Pain Treatment*. – 2017. – Vol. 8, №2. – P. 5-15.

200. Pain after laparoscopic surgery: Focus on shoulder-tip pain after gynecological laparoscopic surgery / C. H. Sao, M. Chan-Tiopianco, K. C. Chung [et all.] // *J Chin Med Assoc*. – 2019. – Vol. 82, № 11. – P. 819-826. – <https://doi.org/10.1097/JCMA.000000000000190>.

201. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures / H. J. Gerbershagen, S. Aduckathil, A. J. van Wijck [et all.] // *Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 118, № 4. – P. 934-944. – <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31828866b3>.

202. Pain management after laparoscopic hysterectomy: systematic review of literature and prospect recommendations / P. Lirk, J. Thiry, M. P. Bonnet [et all.] // *Reg Anesth Pain Med.* – 2019. – Vol. 44. – P. 425-436.

203. Pain sensitivity in patients with temporomandibular disorders: relationship to clinical and psychosocial factors / R. B. Fillingim, W. Maixner, S. Kincaid [et all.] // *Clin J Pain.* – 1996. – Vol. 12. – P. 260-269.

204. Pain, psychosocial tests, pain sensitization and laparoscopic pelvic surgery / J. Jarrell, M. Robert, M. A. Giamberardino [et all.] // *Scandinavian Journal of Pain.* – 2018. – Vol. 18, № 1. – P. 49-57. – <https://doi.org/10.1515/sjpain-2017-0127>.

205. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review / E. Maund, C. McDaid, S. Rice [et all.] // *Br J Anaesth.* – 2011. – Vol. 106. – P. 292-297.

206. Parati, G. How to measure baroreflex sensitivity: from the cardiovascular laboratory to daily life / G. Parati, M. Di Rienzo, G. Mancia // *J Hypertens.* – 2000. – Vol. 18. – P. 7-19.

207. Parati, G. Prognostic value of baroreflex sensitivity in heart failure. A 2018 reappraisal / G. Parati, J. E. Ochoa // *Eur J Heart Fail.* – 2019. – Vol. 21, №1. – P. 59-62. – <https://doi.org/10.1002/ejhf.1334>.

208. Parkes, M. J. Breath-holding and its breakpoint / M. J. Parkes // *Exp Physiol.* – 2006. – Vol. 91, № 1. – P. 1-15. – <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2005.031625>.

209. Pharmacological stimulation of the cholinergic anti-inflammatory pathway / T. R. Bernik, S. G. Friedman, M. Ochani [et all.] // *Journal of Experimental Medicine.* 2002. – Vol. 195. – P. 781-788.

210. Physiology of static breath holding in elite apneists / A. Bain, I. Drvis, Ž. Dujčić [et all.] // *Exp Physiol.* – 2018. – Vol. 103, № 5. – P. 635-651. – <https://doi.org/10.1113/EP086269>.

211. Pilowsky, P. M. Baroreceptor reflex pathways and neurotransmitters: 10 years on / P. M. Pilowsky, A. K. // Goodchild. *J Hypertens.* – 2002. – Vol. 20. – P. 1675-1688.

212. Pinna, G. D. New criteria for estimating baroreflex sensitivity using the transfer function method / G. D. Pinna, R. Maestri // *Med Biol Eng Comput.* – 2002. – Vol. 40. – P. 79-84.

213. Pongratz, G. The sympathetic nervous response in inflammation / G. Pongratz, R. H. Straub // *Arthritis Research & Therapy.* – 2014. – Vol. 16. – P. 504.

214. Postoperative Management of Pain in Obstetrics and Gynaecology / H. Ohnesorge, V. Gunther, M. Grunewald [et all.] // *Turkish Journal of Obstetrics and Gynecology.* – 2022. – Vol. 21, № 4. – P. 287-296. – <https://doi.org/10/427/4/JTGGA/GALENOS/202/20/002>.

215. Postoperative pain is driven by preoperative pain, not by endometriosis / P. Kanellos, K. Nirgianakis, F. Siegenthaler [et all.] // *J Clin. Med.* – 2021. – Vol. 10, № 20 : 4727. – <https://doi.org/10.3390/jcm10204727>.

216. Potential autonomic risk factors for chronic TMD: descriptive data and empirically identified domains from the OPPERA case-control study / W. Maixner, J. D. Greenspan, R. Dubner [et all.] // *J Pain.* – 2011. – Vol. 12, № 11. – P. T75-T91. – <https://doi.org/10.1016/j.jpain.2011.09.002>.

217. Prediction of chronic post-operative pain: pre-operative DNIC testing identifies patients at risk / D. Yarnitsky, Y. Crispel, E. Eisenberg [et all.] // *Pain.* – 2008. – Vol. 138. – P. 22-28.

218. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review / H. Y. Ip, A. Abrishami, P. W. Peng [et all.] // *Anesthesiology.* – 2009. – Vol. 111. – P. 657-677.

219. Preemptive analgesia for postoperative hysterectomy pain control: systematic review and clinical practice guidelines / A. C. Steinberg, M. O. Schimpf, A. B. White [et all.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 217. – P. 303-313.

220. Preoperative anxiety and catastrophizing: a systematic review and meta-analysis of the association with chronic postsurgical pain / M. Theunissen, M. L. Peters, J. Bruce [et all.] // *Clinical Journal of Pain*. – 2012. – Vol. 28. – P. 819-841.

221. Pre-operative baroreflex sensitivity and efferent cardiac parasympathetic activity are correlated with postoperative pain / R. Nielsen, L. Nikolajsen, K. Kroner [et all.] // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2015. – Vol. 59. – P. 475-485.

222. Preoperative prediction of severe postoperative pain / C. J. Kalkman, K. Visser, J. Moen [et all.] // *Pain*. – 2003. – Vol. 105. – P. 415-423.

223. Preoperative predictors of moderate to intense acute postoperative pain in patients undergoing abdominal surgery / W. Caumo, A. P. Schmidt, C. N. Schneider [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand*. – 2002. – Vol. 46, № 10. – P. 1265-1271.

224. Preoperative pregabalin or gabapentin for acute and chronic postoperative pain among patients undergoing breast cancer surgery: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / A. S. Rai, J. S. Khan, J. Dhaliwal [et all.] // *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. – 2017. – Vol. 70. – P. 1317-1328.

225. Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia / I. Bou-Holaigah, H. Calkins, J. A. Flynn [et all.] // *Clinical and experimental rheumatology*. – 1997. – Vol. 15, № 3. – P. 239-246.

226. Psychological factors predict an unfavorable pain trajectory after hysterectomy: a prospective cohort study on chronic postsurgical pain / P. R. Pinto, T. McIntyre, V. Araujo-Soares [et all.] // *Pain*. – 2018. – Vol. 159. – P. 956-967.

227. Race and sex differences in cutaneous pain perception / D. Sheffield, P. L. Biles, H. Orom [et all.] // *Psychosom Med*. – 2000. – Vol. 62. – P. 517-523.

228. Raehal, K. M. Morphine Side Effects in β -Arrestin 2 Knockout Mice / K. M. Raehal // *J Pharmacol Exp Ther*. – 2005. – Vol. 314. – P. 1195-1201. – <https://doi.org/10.1124/jpet.105.087254>.

229. Randich, A. D-Ala²-methionine enkephalinamide reflexively induces antinociception by activating vagal afferents / A. Randich, W. Maixner // *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. – 1984. – Vol. 21. – P. 441-448.

230. Randich, A. Interactions between cardiovascular and pain regulatory systems / A. Randich, W. Maixner // *Neurosci Biobehav Rev.* – 1984. – Vol. 8. – P. 343-367.

231. Randich, A. Spinal nociceptive transmission in the spontaneously hypertensive and Wistar-Kyoto normotensive rat / A. Randich, J. D. Robertson // *Pain.* – 1994. – Vol. 58. – P. 169-183.

232. Randich, A. The role of sinoaortic and cardiopulmonary baroreceptor reflex arcs in nociception and stress-induced analgesia / A. Randich, W. Maixner // *Ann N Y Acad Sci.* – 1986. – Vol. 467. – P. 385-401.

233. Randich, A. Vagal afferent modulation of nociception / A. Randich, G. F. Gebhart // *Brain Res Brain Res Rev.* – 1992. – Vol. 17. – P. 77-99.

234. Rating scale and standardized examination / G. Bush, M. Fink, G. Petrides [et all.] // *Acta Psychiatr Scand.* – 1996. – Vol. 93, № 2. – P. 129-136. – <https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1996.tb09814.x>.

235. Rau, H. Psychophysiology of arterial baroreceptors and the etiology of hypertension / H. Rau, T. Elbert // *Biol Psychol.* – 2001. – Vol. 57. – P. 179-201.

236. Rawal, N. Current issues in postoperative pain management / N. Rawal // *Eur J Anaesthesiol.* – 2016. – Vol. 33. – P. 160-171.

237. Reduced cardiovagal baroreflex sensitivity is associated with postural orthostatic tachycardia syndrome (POTS) and pain chronification in patients with headache / B. R. Mueller, C. Ray, A. Benitez, J. Robinson-Papp // *Front Hum Neurosci.* – 2019. – Vol. 17 : 1068410. – <https://doi.org/10.3389/fnhum.2023.1068410>.

238. Regulation of acute and chronic orofacial pain, Orofacial Pain and Temporomandibular Disorders / W. Maixner, A. Sigurdsson, R. Fillingim [et all.] // New York, Raven Press, Ltd. – 1995. – P. 85-102.

239. Relation between systemic hypertension and pain perception / D. S. Sheps, E. E. Bragdon, T. F. Gray [et all.] // *Am J Cardiol.* – 1992. – Vol. 70, № 16. – P. 3F-5F. – [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(92\)90181-w](https://doi.org/10.1016/0002-9149(92)90181-w).

240. Relationship between a genetic predisposition to hypertension, blood pressure levels and pain sensitivity / L. Guasti, G. Gaudio, D. Zanotta [et all.] // *Pain*. – 1999. – Vol. 82. – P 311-317.

241. Relationship between breath-hold time and physical performance in patients with cystic fibrosis / M. Barnai, I. Laki, K. Gyurkovits [et al.] // *Eur J Appl Physiol*. – 2005. – Vol. 95. – P. 172-188.

242. Relationship between dental pain perception and 24 hour ambulatory blood pressure: a study on 181 subjects / L. Guasti, D. Zanotta, M. R. Petrozzino [et all.] // *J Hypertens*. – 1999. – Vol. 17. – P. 1799-1804.

243. Relationship between pain sensitivity and resting arterial blood pressure in patients with painful temporomandibular disorders / W. Maixner, R. Fillingim, S. Kincaid [et all.] // *Psychosom Med*. – 1997. – Vol. 59, № 5. – P. 503-511.

244. Ren, K. Modulation of spinal nociceptive transmission from nuclei tractus solitarii: a relay for effects of vagal afferent stimulation / K. Ren, A. Randich, G. F. Gebhart // *J Neurophysiol*. – 1990. – Vol. 63. – P. 971-986.

245. Ren, K. Vagal afferent modulation of a nociceptive reflex in rats: involvement of spinal opioid and monoamine receptors / K. Ren, A. Randich, G. F. Gebhart // *Brain Res*. – 1988. – Vol. 446. – P. 285-294.

246. Resting blood pressure and thermal pain responses among females: effects on pain unpleasantness but not pain intensity / R. B. Fillingim, W. Maixner, S. Bunting, S. Silva // *Int J Psychophysiol*. – 1998. – Vol. 30. – P. 313-318.

247. Reyes Del Paso, G. A. Comparison of baroreceptor cardiac reflex sensitivity estimates from intersystolic and ECG R-R intervals / G. A. Reyes Del Paso, M. I. Gonzales, J. A. Hernandez // *Psychophysiology*. – 2010. – Vol. 47. – P. 1102-1108.

248. Risk for hypertension and pain sensitivity in adolescent boys / B. Ditto, J. R. Seguin, B. Boulerice [et all.] // *Health Psychol*. – 1998. – Vol. 17. – P. 249-254.

249. Rowe, J. W. Sympathetic nervous system and aging in man / J. W. Rowe, B. R. Troen // *Endocrine Reviews*. – 1980. – Vol. 1. – P. 167-179.

250. Saavedra, J. M. Spontaneously (genetic) hypertensive rats: naloxone-reversible and propranolol-reversible decrease in pain sensitivity / J. M. Saavedra // *Experientia*. – 1981. – Vol. 37. – P. 1002-1003.

251. Safety and efficacy of vagus nerve stimulation in fibromyalgia: a phase I/II proof of concept trial / G. Lange, M. N. Janal, A. Maniker [et all.] // *Pain Medicine*. – 2011. – Vol. 12. – P. 1406-1413.

252. Sex, gender, and blood pressure: contributions to experimental pain report / C. D. Myers, M. E. Robinson, J. L. Riley // *Psychosom Med*. – 2001. – Vol. 63. – P. 545-550.

253. Single Dose Oral Analgesics for Acute Postoperative Pain in Adults - An Overview of Cochrane Reviews / R. A. Moore, S. Derry, D. Aldington, P. J. Wiffen // *Cochrane Database Syst Rev*. – 2015. – Vol. 2015, № 9 : CD008659. – <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008659.pub3>.

254. Smyth, H. S. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity / H. S. Smyth, P. Sleight, G. W. Pickering // *Circulation Research*. – 1969. – Vol. 24. – P. 109-121.

255. Spontaneous baroreflex by sequence and power spectral methods in humans / R. L. Hughson, L. Quintin, G. Annat [et all.] // *Clinical Physiology*. – 1993. – Vol. 13. – P. 663-676.

256. Spontaneous cardiac baroreflex in humans. Comparison with drug-induced responses / J. Parlow, J. P. Viale, G. Annat [et all.] // *Hypertension*. – 1995. – Vol. 25. – P. 1058-1068.

257. Stark, P. A. Development and psychometric evaluation of a postoperative quality of recovery score: The QoR-15 / P. A. Stark, P. S. Myles, J. A. Burke // *Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 118. – P. 1332-1340.

258. Stroke Outcome Prediction by Blood Pressure Variability, Heart Rate Variability, and Baroreflex Sensitivity / S. Tang, L. Xiong, Y. Fan [et all.] // *Stroke*. – 2020. – Vol. 51, №4. – P. 1317-1320. – <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.119.027981>.

259. Sufentanil sublingual tablet system vs. intravenous patient-controlled analgesia with morphine for postoperative pain control: a randomized, active-comparator trial / T. I. Melson, D. L. Boyer, H. S. Minkowitz [et all.] // *Pain Pract.* – 2014. – Vol. 14. – P. 679-688.

260. Sullivan, M. J. L. The Pain Catastrophizing Scale: Development and validation / M. J. L. Sullivan, S. R. Bishop, J. Pivik // *Psychological Assessment.* – 1995. – Vol. 7, № 4. – P. 524-532. – <https://doi.org/10.1037/1040-3590.7.4.524>.

261. Sved, A. F. Brainstem mechanisms of hypertension: role of the rostral ventrolateral medulla / A. F. Sved, S. Ito, J. C. Sved // *Curr Hypertens Rep.* – 2003. – Vol. 5. – P. 262-268.

262. Sved, A. F. Peripheral pressor systems in hypertension caused by nucleus tractus solitarius lesions / A. F. Sved // *Hypertension.* – 1986. – Vol. 8. – P. 742-747.

263. Sved, A. F. Stimulation of alpha 2-adrenergic receptors in nucleus tractus solitarius is required for the baroreceptor reflex / A. F. Sved, K. Tsukamoto, A. M. Schreihofner // *Brain Res.* – 1992. – Vol. 576. – P. 297-303.

264. Sved, A.F. Baroreflex dependent and independent roles of the caudal ventrolateral medulla in cardiovascular regulation / A. F. Sved, S. Ito, C. J. Madden // *Brain Res Bull.* – 2000. – Vol. 51. – P. 129-133.

265. Systematic review and meta-analysis of the correlation between bispectral index (BIS) and clinical sedation scales: Toward defining the role of BIS in critically ill patients / M. S. Heavner, E. F. Gorman, D. D. Linn [et all.] // *Pharmacotherapy.* – 2022. – Vol. 42, № 8. – P. 667-676. – <https://doi.org/10.1002/phar.2712>.

266. Taiwo, Y. O. Hyperalgesia onset latency suggests a hierarchy of action / Y. O. Taiwo, E. J. Goetzl, J. D. // *Levine Brain Res.* – 1987. – Vol. 423. – P. 333-337.

267. The association between autonomic dysfunction, inflammation and atherosclerosis in men under investigation for carotid plaques / M. A. Ulleryd, U. Pahl, J. Borsbo [et all.] // *PLoS One.* – 2017. – Vol. 12 : e0174974. – <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0174974>.

268. The clinical profile of young and adolescent women with laparoscopically diagnosed endometriosis in a Singapore tertiary hospital / Y. F. Fong, S. K. Hon,

L. L. Low, K. Lim Mei Xian // *Taiwan J Obstet Gynecol.* – 2017. – Vol. 56, № 2. – P. 181-183. – <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2016.07.013>.

269. The Comparison of Robotic Single-Site Surgery to Single-Port Laparoendoscopic Surgery for the Treatment of Advanced-Stage Endometriosis / H. S. Moon, J. E. Shim, S. R. Lee, K. Jeong // *Journal of Laparoendoscopic & Advanced Surgical Techniques. Part A.* – 2018. – Vol. 28, № 12. – P. 1483-1488. – <https://doi.org/10.1089/lap.2018.0118>.

270. The diagnosis and treatment of baroreflex failure / D. Robertson, A. S. Hollister, I. Biaggioni [et all.] // *N Engl J Med.* – 1993. – Vol. 329, № 20. – P. 1449-1455.

271. The effect of dexmedetomidine on perioperative hemodynamics in patients undergoing craniotomy / A. Bekker, M. Sturaitis, M. Bloom [et all.] // *Anesth Analg.* – 2008. – Vol. 107. – P. 1340-1347.

272. The effect of low-dose dexmedetomidine on pain and inflammation in patients undergoing laparoscopic hysterectomy / J. Lee, H. W. Hwang, J.-Y. Jeong [et all.] // *J Clin Med.* – 2022. – Vol. 11: 2802. – <https://doi.org/10.3390/jcm11102802>.

273. The Effectiveness of Intravenous Dexmedetomidine on Perioperative Hemodynamics, Analgesic Requirement, and Side Effects Profile in Patients Undergoing Laparoscopic Surgery Under General Anesthesia / V. Panchgar, A. N. Shetti, H. B. Sunitha [et all.] // *Anesth Essays Res.* – 2017. – Vol. 11, № 1. – P. 72-77. – <https://doi.org/10.4103/0259-1162.200232>.

274. The effects of dexmedetomidine on attenuation of hemodynamic changes and its effects as an adjuvant in anesthesia during laparoscopic surgeries / K. S. Vora, U. Baranda, V. R. Shah [et all.] // *Saudi J Anaesth.* – 2015. – Vol. 9. – P. 386-392.

275. The impact of blood pressure and baroreflex sensitivity on wind-up / O. Y. Chung, S. Bruehl, L. Diedrich, A. Diedrich // *Anesthesia and Analgesia.* – 2008. – Vol. 107. – P. 1018-1025.

276. The influence of low blood pressure and baroreceptor activity on pain responses / A. Angrilli, A. Mini, R. F. Mucha, H. Rau // *Physiol Behav.* – 1997. – Vol. 62. – P. 391-397.

277. The location and properties of preganglionic vagal cardiomotor neurons in the rabbit / D. Jordan, M. E. Khalid, N. Schneiderman, K. M. Spyer // *Pflugers Arch.* – 1982. – Vol. 395. – P. 244-250.

278. The relationship between resting blood pressure and acute pain sensitivity in healthy normotensives and chronic back pain sufferers: the effects of opioid blockade / S. Bruehl, O. Y. Chung, P. Ward [et all.] // *Pain.* – 2002. – Vol. 100. – P. 191-201.

279. The relationship of plasma volume, sympathetic tone, and proinflammatory cytokines in young healthy nonpregnant women. / I. M. Bernstein, D. Damron, A. L. Schonberg [et all.] // *Reprod Sci.* – 2009. – Vol. 16. – P. 980-985.

280. The role of pain catastrophizing in the prediction of acute and chronic postoperative pain / K. Ran, G. Michal, Y. David [et all.] // *Open Pain Journal.* – 2013. – Vol. 6. – P. 176-182.

281. Thompson, M. Unilateral rheumatoid arthritis following hemiplegia / M. Thompson, E. G. // *Bywaters Ann Rheum Dis.* – 1962. – Vol. 21. – P. 370-377.

282. Thurston, C. L. Acute increases in arterial blood pressure produced by occlusion of the abdominal aorta induces antinociception: peripheral and central substrates / C. L. Thurston, A. Randich // *Brain research.* – 1990. – Vol. 519. – P. 12-22.

283. Tracey K. J. Reflex control of immunity / K. J. Tracey // *Nature Reviews Immunology.* – 2009. – Vol. 9. – P. 418-428.

284. Tracey, K. J. The inflammatory reflex / K. J. Tracey // *Nature.* – 2002. – Vol. 420, № 6917. – P. 853-859.

285. Transversus abdominis plane block after laparoscopic colonic resection in cancer patients: A randomised clinical trial / H. Torup, E. G. Hansen, M. Bøgeskov [et all.] // *Eur J Anaesthesiol.* – 2016. – Vol. 33, № 10. – P. 725-730. – <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000510>.

286. Trembach, N. Arterial baroreflex sensitivity: Relationship with peripheral chemoreflex in patients with chronic heart failure / N. Trembach, I. Zabolotskikh // *Artery Research.* – 2018. – Vol. 24. – P. 9-19. – <https://doi.org/10.1016/j.artres.2018.10.002>.

287. Trembach, N. The pathophysiology of complications after laparoscopic colorectal surgery: role of baroreflex and chemoreflex impairment / N. Trembach, I. Zabolotskikh // *Pathophysiology*. – 2019. – Vol. 26, № 2. – P. 115-120.

288. Trembach, N. V. Breath-holding test in evaluation of peripheral chemoreflex sensitivity in healthy subjects / N. V. Trembach, I. B. Zabolotskikh // *Respiratory Physiology & Neurobiology*. – 2017. – Vol. 235. – P. 79-82.

289. Utility of the breath-holding test in patients with systemic sclerosis / J. Yeo, J. Y Kim, M. H. Kim [et al.] // *Rheumatology (Oxford)*. – 2022. – Vol. 61, № 10. – P. 4113-4118. – <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keac020>.

290. Vagal dysfunction in irritable bowel syndrome assessed by rectal distension and baroreceptor sensitivity / R. Spaziani, A. Bayati, K. Redmond [et al.] // *Neurogastroenterology and Motility*. – 2008. – Vol. 20. – P. 336-342.

291. Vagus nerve stimulation attenuates the systemic inflammatory response to endotoxin / L. V. Borovikova, S. Ivanova, M. Zhang [et al.] // *Nature*. – 2000. – Vol. 405. – P. 458-462.

292. Vagus nerve stimulation inhibits cytokine production and attenuates disease severity in rheumatoid arthritis / F. A. Koopman, S. S. Chavan, S. Miljko [et al.] // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the USA*. – 2016. – T. 113, № 29. – C. 8284-8289.

293. Validation of a breath-holding test as a screening test for exercise-induced hypoxemia in chronic respiratory diseases / H. Ideguchi, H. Ichiyasu, K. Fukushima [et al.] // *Chron Respir Dis*. – 2021. – Vol. 18 : 147997312110129. – <https://doi.org/10.1177/14799731211012965>.

294. Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs: meta-analyses of individual participant data from randomised trials / N. Bhala, J. Emberson, A. Merhi [et al.] // *Lancet*. – 2013. – Vol. 382. – P. 769-779.

295. Vercellini, P. Endometriosis: pathogenesis and treatment / P. Vercellini, P. Vigano, E. Somigliana, L. Fedele // *Nature Reviews Endocrinology*. – 2014. – Vol. 10. – P. 261-275.

296. Weinstock, M. Endogenous opiates mediate cardiac sympathetic inhibition in response to a pressor stimulus in rabbits / M. Weinstock, D. Schorer-Apelbaum, A. J. Rosin // *J Hyperten.* – 1984. – Vol. 2. – P. 639-646.
297. What should be the optimal cut points for mild, moderate, and severe pain? / K. K. Li, K. Harris, S. Hadi, E. Chow // *J Palliat Med.* – 2007. – Vol. 10, № 6. – P. 1338-1346. – <https://doi.org/10.1089/jpm.2007.0087>.
298. Wu, C. L. Treatment of Acute Postoperative Pain / C. L. Wu, S. N. Raja // *Lancet.* 2011. – Vol. 377. – P. 2215-2225.
299. Wulf, H. Postoperative Schmerztherapi: Wie geht's Uns Denn Heute? / H. Wulf // *AINS.* – 2018. – Vol. 53. – P.235-236.
300. Yarnitsky, D. Conditioned pain modulation (the diffuse noxious inhibitory control-like effect): its relevance for acute and chronic pain states / D. Yarnitsky // *Curr Opin Anaesthesiol.* – 2010. – Vol. 23. – P. 611-615.
301. Yuan, H. Vagus Nerve and Vagus Nerve Stimulation, a Comprehensive Review: Part I / H. Yuan, S. D. Silberstein // *Headache.* – 2016. – Vol. 56. – P. 71-78.
302. Zamir, N. Altered pain perception in hypertensive humans / N. Zamir, E. Shuber // *Brain Res.* – 1980. – Vol. 201. – P. 471-474.
303. Zamir, N. Hypertension-induced analgesia: changes in pain sensitivity in experimental hypertensive rats / N. Zamir, M. Segal // *Brain Res.* – 1979. – Vol. 160. – P. 170–173.
304. Zamir, N. Pain sensitivity and opioid activity in genetically and experimentally hypertensive rats / N. Zamir, R. Simantov, M. Segal // *Brain Res.* – 1980. – Vol. 184. – P. 299-310.
305. Zhang, Z. Postoperative effects of dexmedetomidine on serum inflammatory factors and cognitive malfunctioning in patients with general anesthesia / Z. Zhang, W. Li, H. Jia // *J Healthc Eng.* – 2021. – Vol. 2021 : 7161901. – <https://doi.org/10.1155/2021/7161901>.
306. μ -Opioid receptor desensitization by β -arrestin-2 determines morphine tolerance but not dependence / L. M. Bohn, R. R. Gainetdinov, F. T. Lin [et all.] // *Nature.* – 2000. – Vol. 408. – P. 720-723. – <https://doi.org/10.1038/35047086>.

СПИСОК ИЛЛЮСТРАТИВНОГО МАТЕРИАЛА

Рисунок 1. Ноцицептивные пути и мультимодальная анальгезия.....	12
Рисунок 2. Проводящие пути артериального барорефлекса	22
Рисунок 3. Влияние сопутствующих заболеваний на чувствительность барорефлекса и исход	33
Рисунок 4. Роль барорефлекса в развитии острой и хронической боли при сопутствующих заболеваниях.....	34
Таблица 1. Шкала физического статуса ASA (Американское общество анестезиологов)	51
Таблица 2. Интерпретация результатов опросника Patient Health Questionnaire-9	54
Рисунок 5. Числовая рейтинговая шкала боли.....	55
Таблица 3. Шкала седации Ramsay	55
Таблица 4. Шкала Ricker	56
Рисунок 6. Диаграмма дизайна исследования.....	62
Рисунок 7. Частота выраженного послеоперационного болевого синдрома.....	63
Таблица 5. Предоперационные характеристики исследуемой когорты	63
Таблица 6. Структура оперативных вмешательств в подгруппах по уровню болевого синдрома	64
Таблица 7. Связь между продолжительностью задержки дыхания и послеоперационной болью	65
Рисунок 8. AUC-площадь под кривой операционных характеристик приемника	66
Таблица 8. Многомерный анализ факторов, независимо связанных с болью	67
Таблица 9. Многомерный анализ факторов, независимо связанных с болью	67
Формула 1.....	68
Таблица 10. Параметры ROC-анализа для модели	69
Таблица 11. Характеристики точки отсечения.....	69

Рисунок 9. ROC-кривая для модели прогнозирования послеоперационной боли.....	70
Рисунок 10. Встречаемость интенсивной боли.....	71
Таблица 12. Выраженность послеоперационного болевого синдрома в зависимости от риска.....	71
Рисунок 11. Калибровочная кривая предсказанных вероятностей модели.....	74
Рисунок 12. Интерфейс разработанной программы.....	76
Рисунок 13. Результат расчета с отображением результата.....	77
Рисунок 14. Дизайн проведенного рандомизированного исследования интраоперационной инфузии дексмететомидина.....	78
Таблица 13.Предоперационные характеристики групп при интраоперационной инфузии дексмететомидина.....	79
Таблица 14. Уровень болевого синдрома и потребность в наркотических анальгетиках в группах при интраоперационной инфузии дексмететомидина.....	80
Рисунок 15. Уровень частоты сердечных сокращений в группах при интраоперационной инфузии дексмететомидина.....	81
Рисунок 16. Уровень среднего артериального давления в группах при интраоперационной инфузии дексмететомидина.....	82
Таблица 15. Частота и выраженность послеоперационной тошноты и рвоты при интраоперационной инфузии дексмететомидина.....	83
Таблица 16. Нежелательные явления при интраоперационной инфузии дексмететомидина.....	83
Таблица 17. Удовлетворенность обезболиванием дексмететомидином и качество восстановления.....	84
Рисунок 17. Дизайн проведенного рандомизированного исследования интраоперационной инфузии тафалгина.....	85
Таблица 18. Предоперационные характеристики групп при интраоперационной инфузии тафалгина.....	86

Таблица 19. Уровень болевого синдрома в группах при интраоперационной инфузии тафалгина.....	87
Таблица 20. Частота и выраженность послеоперационной тошноты и рвоты при интраоперационной инфузии тафалгина.....	89
Таблица 21. Нежелательные явления при интраоперационной инфузии тафалгина	89
Таблица 22. Удовлетворенность обезболиванием тафалгином и качество восстановления.....	90

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение А

Акты внедрения

УТВЕРЖДАЮ
Главный врач
Клиники

А.В.Лукина
2025г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Способа прогнозирования и профилактики послеоперационной боли в лапароскопической гинекологии

НАЗВАНИЕ СПОСОБА: «Прогнозирование и профилактика послеоперационной боли в лапароскопической гинекологии».

АВТОРЫ ВНЕДРЕНИЯ: заведующий отделением анестезиологии-реанимации Клиники ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ Дмитриев Алексей Алексеевич, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ доктор медицинских наук Трембач Никита Владимирович.

ПРЕДЛОЖЕНИЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ в отделении анестезиологии-реанимации с октября 2024 года.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: внедрение в практическую деятельность отделения анестезиологии-реанимации калькулятора риска боли, основанного на оценке длительности произвольного порогового апноэ после глубокого вдоха, определения уровня тревоги и катастрофизации боли, позволило существенно повысить точность диагностики риска развития интенсивной послеоперационной боли. Это, в свою очередь, дало возможность своевременно принять меры по ее профилактике и снизило частоту выраженного болевого синдрома в 2 раза.

Врач-анестезиолог-реаниматолог



Осадчий Н.В.

Врач-анестезиолог-реаниматолог



Кардумян А.Л.

Автор предложения



Дмитриев А.А.



ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«КУБАНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ
(ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России)

350063, г. Краснодар, ул. им. Митрофана Седина, 4 тел. (861)268-36-84 факс (861)268-32-84 e-mail:
corpus@ksma.ru

ИНН 2309023448

КПП 230901001

БИК 040349001

№ _____ от " _____ " _____ 20__ г.

на № _____ от « _____ » _____ 20__ г.

УТВЕРЖДАЮ

Проректор по последипломному
образованию

ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава
России к.м.н.

А.А. Сухинин

» _____ 2025 г.

**АКТ ВНЕДРЕНИЯ**

в учебный процесс кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО КубГМУ Минздрава России результатов диссертационного исследования Дмитриева Алексея Алексеевича на тему «Прогнозирование и профилактика послеоперационной боли в лапароскопической гинекологии»

Комиссия в составе заведующего кафедрой анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии д.м.н. профессора И.Б.Заболотских (председатель), доцента кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии к.м.н. С.В.Григорьева, доцента кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии к.м.н. А.Е.Муронова удостоверяет, что результаты диссертационного исследования А.А.Дмитриева используются в учебном процессе при разработке курсов лекций на темы: «Боль и послеоперационной обезболивание», «Предоперационная оценка».

В течение учебного года прочитано 4 лекции, включающих аспекты диссертационного исследования А.А.Дмитриева, для ординаторов первого и второго годов обучения.

Заведующий кафедрой анестезиологии, реаниматологии
и трансфузиологии ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России д.м.н., профессор

И.Б.Заболотских

Доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии
и трансфузиологии ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России к.м.н. доцент

А.Е.Муронов

Доцент кафедрой анестезиологии, реаниматологии
и трансфузиологии ФГБОУ ВО КубГМУ
Минздрава России к.м.н.

С.В.Григорьев

УТВЕРЖДАЮ
 Главный врач
 ГБУЗ «ККБ№2»
 С.А.Габриэль
 02 2025г.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Способа прогнозирования и профилактики послеоперационной боли в лапароскопической гинекологии

НАЗВАНИЕ СПОСОБА: «Прогнозирование и профилактика послеоперационной боли в лапароскопической гинекологии».

АВТОРЫ ВНЕДРЕНИЯ: заведующий отделением анестезиологии-реанимации Клиники ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ Дмитриев Алексей Алексеевич, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ доктор медицинских наук Трембач Никита Владимирович.

ПРЕДЛОЖЕНИЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ в отделении анестезиологии-реанимации №5 с мая 2024 года.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: включение в предоперационную оценку пациенток, которым предстоит лапароскопические гинекологические вмешательства, показателя функционального состояния кардиореспираторной системы (определяемого по длительности произвольного порогового апноэ после глубокого вдоха), а также предоперационной оценки уровня тревоги и катастрофизации боли, позволило более точно выявлять предрасположенность к интенсивной послеоперационной боли и своевременно проводить её профилактику. Это привело к снижению частоты выраженного болевого синдрома в 2 раза и качество восстановления на 15%

Заведующий ОАР№5



Ткач А.В.

Врач-анестезиолог-реаниматолог



Вейлер Р.В.

Автор предложения



Дмитриев А.А.



АКТ ВНЕДРЕНИЯ

Способа прогнозирования и профилактики послеоперационной боли в лапароскопической гинекологии

НАЗВАНИЕ СПОСОБА: «Прогнозирование и профилактика послеоперационной боли в лапароскопической гинекологии».

АВТОРЫ ВНЕДРЕНИЯ: заведующий отделением анестезиологии-реанимации Клиники ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ Дмитриев Алексей Алексеевич, доцент кафедры анестезиологии, реаниматологии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава РФ доктор медицинских наук Трембач Никита Владимирович.

ПРЕДЛОЖЕНИЕ ИСПОЛЬЗУЕТСЯ в отделении анестезиологии-реанимации №3 с октября 2024 года.

ЭФФЕКТИВНОСТЬ ПРЕДЛОЖЕНИЯ: включение определения функционального состояния кардиореспираторной системы на основе длительности произвольного порогового апноэ после глубокого вдоха в предоперационную оценку пациенток, подлежащих лапароскопическим гинекологическим операциям, наряду с определением в предоперационный период уровень тревоги и катастрофизации боли позволило значительно улучшить диагностику предрасположенности к интенсивной послеоперационной боли и вовремя предпринять меры ее профилактики, что снизило встречаемость выраженного болевого синдрома в 1,5 раза.

Заведующий ОАР №3

Высоцкий О.В.

Врач-анестезиолог-реаниматолог

Заболотских А.И.

Автор предложения

Дмитриев А.А.

Приложение Б

**Свидетельство о регистрации программы
для электронных вычислительных машин****РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ****СВИДЕТЕЛЬСТВО**

о государственной регистрации программы для ЭВМ

№ 2025614200**Калькулятор риска послеоперационной боли**Правообладатели: *Дмитриев Алексей Алексеевич (RU), Трембач
Никита Владимирович (RU)*Авторы: *Дмитриев Алексей Алексеевич (RU), Трембач
Никита Владимирович (RU)*Заявка № **2025610427**Дата поступления **09 января 2025 г.**

Дата государственной регистрации

в Реестре программ для ЭВМ **19 февраля 2025 г.**Руководитель Федеральной службы
по интеллектуальной собственности

Ю.С. Зубов