

На правах рукописи

Цориев Георгий Владимирович

**Послеоперационное обезболивание
пациентов с позиций хронофизиологии**

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

Научный руководитель

Заслуженный деятель науки РФ:

доктор медицинских наук,

профессор

Слепушкин Виталий Дмитриевич

*Экземпляр диссертации
идентичен по содержанию
с другими экземплярами,
которые были представлены
в диссертационный совет*

*Учлен секретарь
Диссертационного совета*

20.04.20



О. С. Антошок

Владикавказ 2019 год

Оглавление

Введение.....	4
(аналитический обзор литературы)	14
1.1.Эпидемиологические аспекты послеоперационной боли.....	14
1.2. Нейромедиаторные механизмы ноцицептивной и антиноцицептивной систем	20
1.2.1.Нейропептиды - лиганды опиатных рецепторов	25
1.2.2. Нейропептиды, гормоны и стресс	27
1.3. Хронофизиологические аспекты боли	30
1.4.Способы оценки интенсивности боли	32
Глава 2.Материал и методы исследования	35
2.1. Характеристика клинического материала.....	35
2.1.1.Анестезиологическое пособие.....	38
2.1.2. Дизайн послеоперационного наблюдения	40
2.1.3. Этапы исследования	43
2.1.4. Анализ суточных биологических ритмов.....	44
2.1.5. Методы статистического анализа полученных материалов.....	45
Глава 3. Результаты исследования	47
3.1. Почасовое обезболивание пациентов в послеоперационном периоде	47
3.1.1. Почасовое обезболивание пациентов в послеоперационном периоде в зависимости от пола	51
3.1.1.1. Почасовое обезболивание пациентов мужского пола	51
3.1.1.2. Почасовое обезболивание пациентов женского пола	55
3.1.2. Почасовое обезболивание пациентов в послеоперационном периоде в зависимости от возраста.....	59
3.1.2.1. Почасовое обезболивание пациентов в возрасте 27-37 лет.....	60
3.1.2.2. Почасовое обезболивание пациентов в возрасте 38-47 лет.....	63
3.1.2.3. Почасовое обезболивание в возрасте 48-60 лет	67
3.1.3. Почасовое обезболивание пациентов в послеоперационном периоде в зависимости от вида оперативного вмешательства	75

3.1.3.1. Почасовое обезболиванием в послеоперационном периоде после выполнения полостных оперативных вмешательств.....	75
3.1.3.2. Почасовое обезболиванием в послеоперационном периоде после выполнения суставных оперативных вмешательств.....	79
3.2.Содержания компонентов антиноцицептивной системы в крови у пациентов в послеоперационном периоде в дневные и ночные часы.....	85
3.2.1. Содержания в крови нейропептидов у здоровых добровольцев	85
3.2.2. Содержание в крови кортизола у здоровых добровольцев	86
3.2.3. Содержание в крови нейропептидов и кортизола у пациентов в послеоперационном периоде	88
3.2.4. Содержание нейропептидов и кортизола в слюне у здоровых лиц и у пациентов в послеоперационном периоде	91
3.3. Упреждающая аналгезия опиоидами	93
Обсуждение полученных результатов	98
Заключение	109
Выводы	112
Список литературы	115
Список иллюстративного материала.....	134
Список таблиц	137

Введение

Актуальность проблемы. Послеоперационная боль продолжает оставаться актуальной проблемой и в XXI веке – как в нашей стране, так и за рубежом. Мы все являемся свидетелями того, как новейшие разработки в различных областях медицины дают возможность увеличить продолжительность и качество жизни, обеспечить успех при многих заболеваниях, но боль остается глобальной медицинской и общечеловеческой проблемой [Баранцевич Е.Р., 2017]. По данным литературы, от выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде страдают от 30 до 75% пациентов [Буров Н.Е., Акопян А.А., Расулов М.Ф., 2005; Беляков В.А., Соловьев И.К., 2001; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2004; Иванов Н.А., Шайх - Заде М.С., Лисовский О.П., 2006]. Ежегодно во всем мире проводится более 300 млн. хирургических процедур и значительная часть пациентов все еще сообщает о наличии сильной боли в течение первых 24-48 часов [Gerbershagen H.J. et al., 2013]. Приводятся результаты исследований, что более 80% хирургических пациентов испытывают острую хирургическую боль [Apfelbaum J.L. et al., 2003; 2004], а около 75% расценивают боль как умеренную, сильную или крайне сильную [Gan T.J. et al., 2014]. Кроме того, от 9,7 до 13,9% пациентов страдают от хронической послеоперационной боли, определяемой как боль, которая сохраняется дольше, чем нормальный период заживления, то есть от 2 до 3 месяца [Treede R-D., 2015; Zaccagnino M.P. et al., 2017]. Особенно сложно достичь адекватной аналгезии у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах верхнего этажа брюшной полости и органах грудной клетки. Около 70% из этих пациентов испытывают стойкие послеоперационные боли, у 44% этих пациентов продолжительность болевого синдрома превышает 6 месяцев, из них 66% постоянно нуждаются в обезболивании [Rodgers A. et al., 2000; Brewer R., 2003; Mehlisch D.R., 2003].

Международной ассоциацией по изучению боли 2017 год объявлен как «Глобальный год против боли после операций», куда входит как проблема острой послеоперационной боли, так и проблема хронической послеоперационной боли.

В декларации определена актуальность любых исследований, направленных на изучение как острой, так и хронической послеоперационной боли [Steyaert A., Lavandhomme P., 2017]. Боль объявлена как глобальная эпидемия, которая требует проведения специальной международной миссии по освобождению от боли [Hurley R., 2017]. Поэтому важно обеспечить полноценное обезболивание пациента в раннем послеоперационном периоде, чтобы предотвратить развитие синдрома хронической послеоперационной боли и, особенно, развитие невропатической боли [Beloeil H. et al., 2017; Steyaert A., Lavandhomme P., 2017]. В дискуссионных работах все же превалирует мнение, что не сейчас, ни в ближайшее время невозможно будет отказаться от применения опиоидов, но должны быть исследования, направленные на оптимизацию обезболивания с уменьшением использования опиоидов [Lirk P., Rathmell J., 2019; Lavandhomme P., 2019; Veysckemans F., 2019]

В настоящее время довольно полно изучены нейрохимические механизмы как ноцицептивной, так и антиноцицептивной систем. В числе нейрохимических медиаторов антиноцицептивной системы наиболее активными являются нейропептиды: эндорфины и энкефалины [Смагин В.Г. с соавт., 1983; Слепушкин В.Д. с соавт., 1988]. Обнаружено, что у приматов и подопытных крыс имеет место выраженный суточный ритм эндорфинов и энкефалинов с максимумом в 8:00 и минимумом в 24:00 [Lim A.T.W., Funder J.W., 1983; McIntosh T.K., 1987]. Работ, в которых бы исследовалось содержание энкефалинов и эндорфинов на протяжении суток у людей, мы не встретили. Можно предполагать, что активность нейропептидной системы может обуславливать формирование чувства боли в послеоперационном периоде в течение суток. Однако подобных работ в литературе мы не встретили. Лишь единичные исследования касаются хронофизиологии боли. Выявлено, что у больных с диабетической периферической нейропатией, как и у больных с герпетической невралгией, максимум боли определялся между 8:00 утра и 8:00 вечера [Gilron I. et al., 2013]. Можно предположить, что знание суточных ритмов активности нейропептидной системы у пациентов в послеоперационном периоде поможет в планировании

эффективного и рационального послеоперационного обезболивания и, возможно, позволит уменьшить назначение опиоидных анальгетиков, так как доказано, что продолжительное использование опиоидных анальгетиков усиливает послеоперационную боль [Alimian M. et al., 2014]. Данному аспекту посвящено настоящее исследование.

Степень разработанности темы. Проблема послеоперационной боли остается актуальной для всех разделов хирургии. 2017г. был объявлен годом борьбы с послеоперационной болью. Недостаточное эффективное обезболивание пациентов в послеоперационном периоде может быть причиной хронизацией болевого синдрома с связи с этим любые клинические исследования, направленные на выяснения механизмов боли и ее купирования, являются актуальными.

В литературе имеются лишь отдельные исследования о возникновении появления интенсивного болевого синдрома в различное время суток. Это касается, в частности, нейропатической боли [GilonI. et al., 2013]. Данных о распределении интенсивности болевого синдрома в течении послеоперационного периода мы не встретили.

Первым направлением наших исследований было изучение появления интенсивного болевого синдрома раннем послеоперационном периоде после выполнения высокотравматичных операций (ортопедических, торакальных, абдоминальных). Получен ответ, что у подавляющего большинства пациентов интенсивный болевой синдром регистрируется в ночные и в ранние утренние часы. Второе направления проведенных исследований показало, что в основе возникновения интенсивного болевого синдрома в ночные и ранние утроение часы является следствием ослабления активности эндогенной антиноцицептивной системы.

Разработанные направления позволили создать алгоритм проведения упреждающей анальгетической терапии интенсивного болевого синдрома в послеоперационном периоде при выполнении операций высокой травматичности с позицией хронофизиологии.

Цель исследования:

С позиций хронофизиологии, выяснить время наступления интенсивного болевого синдрома и его взаимосвязь с хронофизиологической активностью эндогенной антиноцицептивной системы у пациентов после оперативных вмешательств высокой травматичности и разработать схему эффективного послеоперационного обезболивания

Задачи исследования:

1. Выяснить время наступления интенсивного болевого синдрома в течение трех суток у пациентов после выполнения плановых оперативных вмешательств высокой травматичности.
2. Провести анализ времени наступления интенсивного болевого синдрома в течение трех первых суток после выполнения оперативных вмешательств в зависимости от вида оперативного вмешательства, пола и возраста пациентов.
3. Определить взаимосвязь между содержанием нейропептидов (бета-эндорфин, лей-энкефалин, мет-энкефалин) и кортизола в крови с выраженностью болевого синдрома у оперированных пациентов в дневное и ночное время суток.
4. Определить содержание нейропептидов и кортизола в слюне у здоровых лиц и оперированных пациентов в дневное и ночное время суток и их взаимосвязь с выраженностью болевого синдрома.
5. Составить схему упреждающей анальгетической терапии у пациентов в послеоперационном периоде с учетом часовых пиков возникновения интенсивного болевого синдрома или функциональной инспираторной пробы.

Научная новизна. Впервые с позиций хронофизиологии проанализирована потребность в опиоидных анальгетиках в послеоперационном периоде у пациентов после выполнения оперативных вмешательств высокой травматичности. Определенно, что наибольшая потребность в опиоидах появляется в ночные часы и в ранние утренние часы. Выявлена необходимость в потребности опиоидных анальгетиках у женщин, а именно – интенсивный болевой

синдром у них развивается в ночное время, тогда как у мужчин – преимущественно в ранние утренние часы. У пациентов, после плановых оперативных вмешательств на крупных суставах нижних конечностей отмечаются особенности возникновения послеоперационного болевого синдрома, при сравнении с пациентами, которым проводились абдоминальные плановые оперативные вмешательства. Первая особенность: наличие двух пиков возникновения болевого синдрома: первый (в основной массе – 85-86%) с 00:00 до 04:00 часов и второй (у 12-14% пациентов) – с 04:00 до 08:00 часов. У всех пациентов после выполнения плановых абдоминальных оперативных вмешательств регистрировался один пик интенсивной послеоперационной боли – с 00:00 до 04:00 часов.

Вторая особенность: пациенты после выполнения полостных оперативных вмешательств почти в 2 раза чаще нуждаются в повторном обезболивании, по сравнению с пациентами после выполнения операций на крупных суставах, часть которых на вторые и третьи сутки вообще не нуждаются в обезболивании наркотических анальгетиков.

Впервые показано, что содержание в крови людей нейропептидов - мет-энкефалина, лей-энкефалина и кортизола подвержено суточным колебаниям, а именно – их содержание в крови возрастает в дневное время суток и снижается в ночное время суток. Доказано, что появление интенсивного болевого синдрома связано со снижением активности эндогенной антиноцицептивной системы, которая представлена нейропептидами (бета-эндорфин, лей-энкефалин, мет-энкефалин) и глюкокортикоидами (кортизол). Именно в ночное время и ранние утренние часы в крови снижается концентрация бета-эндорфина, лей-энкефалина, мет-энкефалина и кортизола, что отражает снижение активности эндогенной антиноцицептивной системы и формирует появление послеоперационного болевого синдрома. Впервые выявлена динамика содержания нейропептидов и кортизола в слюне, которая как у здоровых людей, так и у пациентов в послеоперационном периоде характеризуется высоким уровнем в дневное время и сниженным в ночное время суток, то есть повторяют динамику их содержания в

крови. Идеологией работы является рациональное эффективное назначение опиоидных анальгетиков для купирования болевого синдрома у пациентов в послеоперационном периоде и упреждающая аналгезия, направленная на повышение комфорта жизнедеятельности пациента.

Теоретическая значимость работы заключается в том, что:

1. Доказано снижение активности эндогенной антиноцицептивной системы, в частности – нейропептидной и глюкокортикоидной, в ночные и ранние утренние часы формирует возникновение болевого синдрома у пациентов в послеоперационном периоде, что позволяет разработать новое направление упреждающего послеоперационного обезболивания с учетом биоритмов.

2. Формирование болевого синдрома с позиций хронофизиологии зависит от пола пациентов, а именно – у женщин интенсивная послеоперационная боль формируется преимущественно в ночное время суток, у мужчин – в ранние утренние часы.

3. Формирование послеоперационного болевого синдрома и активность антиноцицептивной системы, с учетом биологических ритмов, зависит от вида и анатомического расположения оперативного вмешательства высокой степени травматичности.

4. На основе определения активности эндогенной антиноцицептивной системы в течение суток путем определения содержания нейропептидов как в крови, так и в слюне, возможно, прогнозировать наступление боли за 30-40 минут до ее возникновения, что позволяет разработать план упреждающей аналгетической терапии.

Практическая значимость работы заключается в том, что:

1. По результатам обследования пациентов в послеоперационном периоде, с позиций хронофизиологии, можно планировать назначение упреждающей аналгетической терапии, с целью предупреждения возникновения

болевого синдрома, а, следовательно – повысить комфортность течения послеоперационного периода.

2. С учетом биологических ритмов, следует назначать плановое упреждающее послеоперационное обезболивание с учетом пола, возраста пациента и типа оперативного вмешательства.

3. Определение нейропептидов - мет-энкефалина, лей-энкефалина, бета-эндорфина в порциях слюны, совпадающее с динамикой содержания этих компонентов в крови в течение суток, позволяет неинвазивным методом определить активность эндогенной антиноцицептивной системы и оценить ее вклад в формировании послеоперационного болевого синдрома.

4. Разработанные прогностические критерии наступления боли, основанные на оценке суточного определения нейропептидов, кортизола, как в порциях крови, так и в порциях слюны позволяют назначить упреждающую анагетическую терапию, что улучшает качество состояния пациента в послеоперационном периоде.

Методология и методы исследования. При выполнении настоящего исследования автор руководствовался методологией естественного научного объективизма и использовал основной метод клинической медицины – изучения клиники и механизма возникновения болевого синдрома. Избранный методологический подход позволил вскрыть диалектику связей между болевым сигналом и активностью эндогенной антиноцицептивной системой.

В работе использованы клинические, функциональные, лабораторные, математические методики, а так же методики анализа и синтеза как составляющие метода научного познания.

Дизайн исследования: продольное, проспективное, открытое, многоцентровое исследование.

Объект исследования: пациенты после выполнения плановых хирургических вмешательств высокой степени травматичности.

Методология и методы исследования: клинический, биохимический, диагностический, биохимический, аналитический, статистический.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту

1. У подавляющего числа (92%) пациентов, как женского так и мужского пола, в первые трое суток, после выполнения оперативных вмешательств высокой травматичности, интенсивный болевой синдром, требующий применения опиатных анальгетиков, возникает в промежуток времени с 00:00 до 04:00 часов. Далее, по частоте, интенсивная боль у (4,9%) пациентов возникает в ранние утренние часы, то есть в период времени с 04:00 до 08:00. И лишь у небольшого числа (3,1%) пациентов болевой синдром регистрируется в промежуток времени с 20:00 до 24:00 часов. Пик возникновения боли зависит от возраста, пола пациента и зоны оперативного вмешательства.

Мужчинам чаще, чем женщинам, требуется повторное назначение опиатов в связи с продолжающимся болевым синдромом после торакоабдоминальных операции, независимо от оперативного вмешательства и от вида интраоперационного обезболивания.

2. Как у здоровых, так и у оперированных пациентов в ночное время суток содержание нейропептидов – мет-энкефалина, лей-энкефалина и бета-эндорфина и кортизола в крови статистически достоверно ниже, чем в дневное время суток, что указывает на снижение активности антиноцицептивной системы в ночное время суток.

3. Содержание нейропептидов (мет-энкефалина, лей-энкефалина, бета-эндорфина) и кортизола в слюне, как у здоровых лиц, так и у послеоперационных пациентов имеет такую же направленность, как и в крови, то есть – увеличение в дневное время суток и снижение в ночное время суток.

4. На основе полученных результатов разработана схема упреждающей анальгетической терапии интенсивного послеоперационного болевого синдрома.

Проведение упреждающей анальгезии (то есть до появления интенсивной боли) в ночное время суток показало, что у большинства пациентов более 92%

интенсивный болевой синдром не развивается, то есть послеоперационный период протекает более комфортно.

Степень достоверности и апробация результатов

Личный вклад автора. Автором проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературой (90%), лично разработаны и апробированы методологические и методические основы данного научного исследования (90%). Автор принимал непосредственное участие в проведении анестезиологического пособия (70%) и послеоперационном наблюдений больных в палатах интенсивной терапии (65%). Диссертант самостоятельно проводил обработку полученных результатов исследований, проводил их анализ, обобщение и подготовку публикаций и заявки на изобретение (90%). На основании полученных результатов исследования сделаны обоснованные выводы и предложены практические рекомендации (90%).

Работа выполнялась в рамках государственного задания «Оптимизация обезболивания пациентов при выполнении операций высокой травматичности с учетом суточных биоритмов активности эндогенной антиноцицептивной системы» № госрегистрации N-AAAA-A 18-118072690007-1 от 26.07.2018г

Апробация и реализация результатов диссертации. Результаты работы внедрены в работу отделений реанимации и интенсивной терапии клинической больницы СОГМА, отделения анестезиологии и реаниматологии Республиканского противотуберкулезного диспансера. Основные теоретические результаты исследования включены в цикл лекций на кафедре анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии, кафедрах фтизиатрии и пульмонологии ФГБОУ ВО СОГМА.

Результаты работы докладывались на следующих форумах:

- Конгресс «Безопасность больных в анестезиологии-реаниматологии, высокотехнологичные и инновационные методы интенсивной терапии». Ростов-на-Дону, 2014 г.;

- Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы современной педиатрической науки и практики», Ставрополь, 2015 г.;
- Международная научно-практическая конференция «21 век: фундаментальная наука и технология», USA, North Charleston, 2014 г.;
- Международная научно-практическая конференция «Новое в хирургии, анестезиологии и реаниматологии», Цхинвал, 2015 г.;
- Международная научно-практическая конференция « Актуальные вопросы современной медицины». Нальчик, 2016 г.;
- Форум ортопедов-травматологов Северного Кавказа. Владикавказ, 2017 г.;
- Международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать...болезнь», Донецк, 2017 г.;
- Межрегиональная научно-практическая конференция с международным участием «Новые технологии в неотложной хирургии и анестезиологии-реаниматологии», Владикавказ, 2018 г.
- III Российский съезд по хронобиологии и хрономедицине с международным участием. Ессентуки, 2018
- XVII Съезд Федерации Анестезиологов и реаниматологов с международным участием «Актуальные вопросы совершенствования Анестезиолого-реанимационной помощи в Российской Федерации» Санкт-Петербург, 2018

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 18 работ, в том числе 6 – в журналах, рекомендованных ВАК РФ. 4 работы опубликованы за рубежом (США, Италия, Республика Южная Осетия, Донецкая народная Республика). В составе авторского коллектива опубликовано учебно-методическое пособие на русском и английском языках «Методы оценки болевого синдрома», Владикавказ-Ставрополь, 2018.- 22 с. Получен патент «Способ прогнозирования наступления болевого синдрома у пациентов после

торакоабдоминальных операций». Получена приоритетная справка, регистрационный №2018117410 от 14.05.2018г

Структура и объем диссертации. Диссертационная работа изложена на 140 страницах текста, состоит из введения, глав: «Обзор литературы», «материалы и методы исследования», трех глав собственных исследований, выводов и списка использованной литературы, содержащий 161 источников из них 82 отечественных исследований и 79 зарубежных. Работа иллюстрирована 47 таблицами и 24 рисунками.

Анализ, обработка полученных данных, интерпретация текстового содержания и написание глав диссертационной работы осуществлялось на кафедре анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО СОГМА Минздрава России в соответствии с планом научных исследований академии.

Глава 1. Проблемы послеоперационного обезбоживания (аналитический обзор литературы)

1.1.Эпидемиологические аспекты послеоперационной боли

Словарь Даля в 1863 году определил боль как «самое чувство, телесное страдание». С.И. Ожегов в 1949 году (спустя почти 100 лет) не продвинулся ни на шаг: «боль – это ощущение страдания». Советский Энциклопедический словарь в 1979 году дает следующее определение: «Боль - это психофизиологическая реакция организма, возникающая при сильном раздражении чувствительных нервных окончаний, заложенных в органах и тканях. Один из наиболее ранних симптомов некоторых заболеваний» [Цит. по: Карпов И.А., Овечкин А.М.,2005].

Боль является эволюционно выработанным процессом, возникающим при действии на организм повреждающих факторов или в результате ослабления активности противоболевой системы организма [Turk D.C. et al., 2003].

Возникновение чувства боли позволяет организму уйти от опасности и, в конечном итоге - выжить.

Боль-это ощущение, которое служит указателем возникновения очага неблагополучия в организме и является самым частым поводом для обращения пациента к врачу. Боль, вызванная внешним повреждением (механическим, температурным) или ишемией, относится к ноцицептивному типу. Помимо ноцицептивной боли выделяют ее нейропатический тип, который представляет собой гетерогенную группу состояний, характеризующихся наличием боли в отсутствии повреждения, определяемого клиническими, лабораторными или инструментальными методами исследования и способного активировать центральные воспринимающие элементы нервной системы, которые могут длиться месяцами [Карелов А.Е., 2009; Montes A. et al., 2012].

Поскольку хирургическое вмешательство является мощным повреждающим фактором, то, как в интраоперационном, так и в послеоперационном периодах закономерно возникновение чувства боли у пациентов. И если в интраоперационном периоде используются различные методы обезболивания, то в послеоперационном периоде анальгетическая терапия далеко не всегда эффективна.

Каждый оперированный пациент имеет право на полноценное обезболивание. Право на «облегчение боли, связанной с заболеванием или медицинским вмешательством» отражено в Основах законодательства РФ об охране здоровья граждан. Нормализация положения с послеоперационным обезболиванием в нашей стране - одна из приоритетных задач профессионального сообщества анестезиологов-реаниматологов [Осипова Н.А., 2012].

Послеоперационная боль продолжает оставаться актуальной проблемой и в XXI веке – как в нашей стране, так и за рубежом. По данным литературы, от выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде страдают от 30 до 75% пациентов [Буров Н.Е., Акопян А.А., Расулов М.Ф., 2005; Беляков В.А., Соловьев И.К., 2001; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2004; Иванов Н.А., Шайх -Заде М.С., Лисовский О.П., 2006]. Аудиторская комиссия Великобритании в свое

время установила стандарт качества лечения послеоперационной боли: количество пациентов с болями высокой интенсивности к 1997 году должен был снизиться до 20, а к 2002 – до 5. Однако указанные сроки прошли, а воз, как говорится, и ныне там. Анализ качества обезболивания, проведенный среди 20000 пациентов хирургического профиля в той же Великобритании, выявил, что боли средней интенсивности в послеоперационном периоде испытывали 29,7% пациентов, высокой интенсивности – 10,9% [Горобец К.С., 2000].

Несмотря на обширную государственную программу по борьбе с болью, проводимую во Франции уже более 15 лет, от выраженного послеоперационного болевого синдрома страдает каждый четвертый пациент [Чумаченко Е.Д., 2015].

Ежегодно во всем мире проводится более 300 млн. хирургических процедур и значительная часть пациентов все еще сообщает о наличии сильной боли в течение первых 24-48 часов [Gerbershagen H.J. et al., 2013]. Приводятся результаты исследований, что более 80% хирургических пациентов испытывают острую хирургическую боль [Apfelbaum J.L. et al., 2003; 2004], а около 75% расценивают боль как умеренную, сильную или крайне сильную [Gan T.J. et al., 2014]. Кроме того, от 9,7 до 13,9% пациентов страдают от хронической послеоперационной боли, определяемой как боль, которая сохраняется дольше, чем нормальный период заживления, то есть от 2 до 3 месяцев [Treede R-D., 2015; Zaccagnino M.P. et al., 2017].

Хроническая послеоперационная боль может представлять серьезную проблему у 2,2% пациентов. И, в зависимости от типа операции, от 6 до 64% пациентов имеют признаки невропатической боли [Duale C. et al., 2014; Fletcher D. et al., 2015]. Хроническая послеоперационная боль формируется за счет двух факторов: 1. Неадекватное как интра-, так и послеоперационное обезболивание, что составляет от 10 до 70%; 2. Хронические функциональные нарушения и психосоциальный дистресс, что составляет 5%. Данные факторы установлены на основании обследования в США 80 млн. оперированных пациентов [Vetter T.R. et al., 2013; Stone A.D. et al., 2017; Zaccagnino M.P. et al., 2017]. По определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP) невропатической является

боль, возникающая вследствие повреждения или заболевания соматосенсорной системы [Treede R.D. et al., 2008]. Слабое облегчение послеоперационной боли является основным фактором риска развития стойкой боли после операции [Cornet C., 1999; Kehlet H. et al., 2006; Althaus A., et al., 2012; Fletcher D. et al., 2015]. Неадекватное обезболивание отрицательно влияет на качество жизни пациентов, функции органов и систем и функциональное восстановление, увеличивает риск развития послеоперационных осложнений и хронической послеоперационной боли [Apfelbaum J.L. et al., 2003]. Обследование, проведенной в 27 госпиталях Франции, показало, что из 593 пациентов с применением двойного нейропатического опросника (DN4), наличие нейропатической боли имело место от 5,6 до 12,9% пациентов, у которых острая послеоперационная боль была в первые два дня после операции. Через 2 месяца у 39% боль по-прежнему сохранялась, а у 33% из них был уже нейропатический компонент боли. В Англии и Израиле до 25% больных, страдающих хроническим болевым синдромом, связывают его с ранее перенесенной операцией и недостаточным купированием боли в послеоперационном периоде [Eisenberg E., 2004; VcCracken L.M., 2005]. В Канаде в 1999-2000 годах зарегистрировано более 72 000 случаев хронических послеоперационных болевых синдромов, что составляет около 60% от числа выполненных операций [Vandenkerkhof E., Goldstein D., 2004]. Данные, приведенные, по Германии показали, что при обследовании 6349 пациентов после выполнения им хирургических вмешательств интенсивная боль в ближайшем послеоперационном периоде была примерно у 50%-60% пациентов [Brodner G. et al., 2000; Gebershagen K. et al., 2009].

Согласно отчетам служб здравоохранения и ведущих специалистов по проблеме боли в США, выраженными послеоперационными болями страдает от 30 до 50% оперированных больных [Ferrante M., Vade Boncouer T., 1998]. И если учесть, что в США ежегодно проводится около 26 млн. оперативных вмешательств, можно примерно рассчитать, что от послеоперационной боли страдает от 8 до 113 млн. пациентов [Berge D.J. et al., 2004]. В 2011 году в Америке картина наличия послеоперационной боли у пациентов оставалась также не

радостной, составляя около 50% [Institute of Medicine., 2011]. Свыше 40% молодого возраста (от 15 до 35 лет) испытывают интенсивные боли после хирургических вмешательств на органах груди и живота, крупных костях и суставах [Волчков В.А., 2006]. Больные старше 70 лет в меньшей степени страдают от послеоперационной боли, что обуславливает снижение их потребности в аналгетической терапии [Овечкин А.М. с соавт., 2001].

Если расположить имеющиеся систематизированные результаты о распространенности острого болевого синдрома в послеоперационном периоде в хронологическом порядке за последние 40 лет, то результаты показывают, что существенной положительной динамики за эти десятилетия не произошло (табл. 1).

Таблица 1-Динамика распространенности острого послеоперационного болевого синдрома по данным литературы

Год	Страна	% больных с острой послеоперационной болью	Автор
1977	США	33-75	Pflug A.E., Bonica J.J.
1986	США	35-65	Rai P.P.
1990	США	35-75	Lutz L.J., Lamer T.J.
1998	США	30-50	Ferrante M., Vader Boncouer T.
1999-2000	Канада	60	Vandenkernkerkho f E., Goldstein D.
2000	Германия	Около 50% - 60%	Brodner et al.; Brennan F. et al.
2003	США	Около 80	Apfelbaum J.L. et al.
2005	Великобритания	Около 30%	Цит. По Городец К.С., 2006
2011	США	Около 50	Institute of Medicine
2014	США	75	Gan T.J. et al.
2017	-	Глобальная эпидемия послеоперационной боли	Steyaert A., Lavandhomme P. Hurley R.

Статистика на уровне нашей страны отсутствует, а, следовательно, и проблемы как таковой как бы ни существует. Данные небольшого по объему

исследования, выполненного в Москве в 1998-1999 гг., свидетельствуют о том, что из 1550 пациентов 3-х столичных клиник, перенесших плановые и экстренные хирургические вмешательства различного типа, 60% выразили удовлетворение качеством послеоперационного обезболивания. Однако многие больные, «удовлетворенные» качеством обезболивания, отмечали, что средняя интенсивность боли в 1-2-е сутки достигала 6-7 баллов. Объяснение данного парадокса, возможно, заключается в том, что наши пациенты всем своим предыдущим «медицинским» опытом, общением с соседями по палате, медицинским персоналом подготовлены к неизбежности страдания от острой боли в послеоперационном периоде» [Овечкин А.М. с соавт., 2001].

Особенно сложно достичь адекватной аналгезии у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах верхнего этажа брюшной полости и органах грудной клетки. Около 70% из этих пациентов испытывают стойкие послеоперационные боли, у 44% этих пациентов продолжительность болевого синдрома превышает 6 месяцев, из них 66% постоянно нуждаются в обезболивании [Rodgers A. et al., 2000; Brewer R., 2003; Mehlich D.R., 2003]. Но, доказано, что продолжительное использование опиоидных анальгетиков усиливает послеоперационную боль или увеличивает потребление анальгетиков в послеоперационном периоде, так как развивается толерантность и сенсилизация ноцицептивных нейронов [Alimian M., et al., 2014]. Развивающаяся стойкая хроническая боль, особенно с компонентом нейропатической, является серьезной медико-социальной проблемой, требующей длительного комплексного лечения, и ведущей к ограничению двигательной, психической активности, а нередко и к инвалидизации пациента [Чурюканов М.В., Катушкина Э.А., 2016; Hodges P.W., Smeets R.J., 2015; Taylor F.M. et al., 2016; Sullivan M.D., Vowles K.E., 2017].

Международной ассоциацией по изучению боли 2017 год объявлен как «Глобальный год против боли после операций», куда входит как проблема острой послеоперационной боли, так и проблема хронической послеоперационной боли. В декларации определена актуальность любых исследований, направленных на изучение как острой, так и хронической послеоперационной боли [Steyaert A.,

[Lavandhomme P., 2017]. Боль объявлена как глобальная эпидемия, которая требует проведения специальной международной миссии по освобождению от боли [Hurley R., 2017]. Поэтому, важно обеспечить полноценное обезболивание пациента в раннем послеоперационном периоде, чтобы предотвратить развитие синдрома хронической послеоперационной боли и, особенно, развитие невропатической боли [Beloeil H]. et al., 2017; Steyaert A., Lavandhomme P., 2017. Следует учитывать, что на фармакотерапию послеоперационной боли влияют и генетические особенности индивида, что проявляется вариабельностью чувствительности к лекарственному веществу у членов одной семьи [Женило В.М., Махарин О.А., 2015].

Максимальный страх перед операцией испытывают пациенты в возрасте от 40 до 50 лет. Пожилые люди меньше волнуются перед операцией, но послеоперационный болевой синдром у них купируется более медленное. Женщины в 2,7 раза чаще, чем мужчины, испытывают страх перед оперативным вмешательством, но послеоперационный болевой синдром у них выражен менее интенсивно [Шень Н.П. с соавт., 2010].

Таким образом, подводя итоги приведенных литературных данных по эпидемиологии острой послеоперационной боли, следует констатировать, что проблема эта весьма актуальная и, как отмечается, в наши дни она приобрела статус глобальной эпидемии. Необходимо полноценное обезболивание в раннем послеоперационном периоде, иначе в дальнейшем может сформироваться синдром хронической послеоперационной боли с компонентом невропатической, что существенно ограничивает функциональную жизнедеятельность человека, а в ряде случаев ведет к стойкой инвалидизации.

1.2. Нейромедиаторные механизмы ноцицептивной и антиноцицептивной систем

Накопленные в настоящее время клинико-экспериментальные данные об этиологии боли позволили группе экспертов Международной ассоциации по

изучению боли (International Association for the Study of Pain - IASP) дать следующие определение боли: «Боль—это неприятное ощущение и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или же описанием в терминах такого повреждения» [Морган Д.Э. с соавт., 2011].

Болевые ощущения проводятся через трехнейронные пути, которые передают ноцицептивный стимул от периферии в кору головного мозга. Тела первых нейронов находятся в спинномозговых узлах, расположенных в межпозвоночных отверстиях. Аксон второго нейрона, тело которого лежит в заднем роге, направляется на противоположную сторону спинного мозга через переднюю белую спайку и входит в боковой канатик, где включается в состав спиноталамического пути. Второй нейрон заканчивается синапсом на клетках таламуса. Здесь лежит тело третьего нейрона, отросток которого проходит через внутреннюю капсулу и в составе лучистого венца достигает постцентральной извилины коры головного мозга [Спасова А.П., Мальцев В.В., 2017; Morgan M.M. et al., 1992].

Формирование и передача боли в своей основе несут сложные нейрохимические процессы.

При травме происходит первичная гиперальгезия, которая опосредуется аллогенами, высвобождающихся из поврежденных тканей. Так, *гистамин* выделяется из тучных клеток, базофилов и тромбоцитов, серотонин – из тучных клеток и тромбоцитов, брадикинин высвобождается из тканей в результате активации XII фактора свертывающей системы крови [Xu G.Y. et al., 2000]. *Калий* также выделяется из поврежденных тканей. При повреждении тканей фосфолипаза A₂ воздействует на фосфолипиды клеточных мембран, что приводит к образованию арахидоновой кислоты. Циклооксигеназа катализирует ее превращение в эндопероксиды, которые в дальнейшем трансформируются в простациклин и простагландин E₂ [Eisenbarth H. et al., 2004]. Липоксигеназа превращает арахидоновую кислоту в гидроперекисные соединения, из которых образуются лейкотриены [Zimmermann K. et al., 2003].

При повреждении также развивается нейрогенное воспаление, называемое также вторичное гиперальгезией, вторичная гиперальгезия проявляется триадой: гиперемия возле места повреждения, локальный отек тканей, сенситизации к ноцицептивным стимулам. Вторичная гиперальгезия обусловлена высвобождением субстанции Р и пептида, ассоциированного с геном кальцитонина [Морган Д.Э. с соавт., 2011].

На уровне спинного мозга отмечается центральная сенситизация, нейромедиаторами которой являются: субстанция Р, пептид, ассоциированный с геном кальцитонина, вазоинтестинальный пептид, холецистокинин, ангиотензин, аланин, возбуждающие аминокислоты – *L* - глутамат и *L*-аспарат. Указанные нейромедиаторы, взаимодействуя с рецепторами, изменяют возбудимость мембраны нейрона, что включает активацию внутриклеточных вторых посредников, фосфорилирование белков, высвобождение ионов кальция из внутриклеточных депо [Морган Д.Э с соавт., 2011]. Активируя NMDA рецепторный механизм, глутамат и аспарагинат играют важную роль в механизме сенситизации. Активация NMDA-рецепторов увеличивает концентрацию внутриклеточного кальция и активизирует фосфолипазу, которая катализирует превращение фосфатидилхолина в арахидоновую кислоту, из которой образуются простагландины. Активация NMDA-рецепторов также индуцирует синтазу оксида азота, что способствует образованию этого соединения. Простагландины и оксид азота облегчают высвобождение возбуждающих аминокислот в спинном мозге [Морган Д.Э с соавт., 2011]. Таким образом, в формировании боли задействовано множество молекулярных механизмов, имеющих каждый свой рецептор [Wanderer J.P. et al., 2017].

Если бы существовали только механизмы формирования боли, то все живые существа погибали бы при малейшем воздействии повреждающих факторов внешней или внутренней среды. В процессе эволюции была сформирована антиноцицептивная система, которая уменьшает активность боли вплоть до ее блокады [Волчков В.А. с соав., 2006]. Центральными структурами антиноцицептивной системы человека являются центральное серое вещество,

окружающее водопровод мозга, ретикулярная формация, ядро шва, ядра таламуса и гипоталамуса, хвостатое ядро, структуры внутренней капсулы, лимбической системы, коры [Игнатов Ю.Д. с соавт., 1994; Женило В.М., с соавт., 2000; Julius D., Basbaum A.I., 2001; Edwards R.R. et al., 2003; Flores J.A. et al., 2004; Jones A.K. et al., 2004].

Ослабление или подавление боли осуществляется при помощи так называемых тормозных медиаторов, к которым относятся глицин и гамма-аминомасляная кислота (*ГАМК*). Они играют важную роль в сегментарном ингибировании болевых ощущений на уровне спинного мозга [Морган Д.Э с соавт., 2011]. Возможно, что ГАМК индуцирует секрецию мет-энкефалина, который, в свою очередь, воздействует на опиатные рецепторы, вызывая повышение порога болевой чувствительности [Katakami H. et al., 1981].

Аденозин также модулирует ноцицептивную активность в задних рогах спинного мозга. Причем, антиноцицептивное действие аденозина проявляется через A_1 -рецепторы, а ноцицептивное, наоборот – через A_2 -рецепторы [Морган Д.Э с соавт., 2011]. Также супраспинальное ингибирование болевых импульсов объясняется антиноцицептивным действием через альфа₂-адренорецепторы, серотониновые рецепторы, а также через мю-, дельта и каппа - опиатные рецепторы. Опиатные рецепторы расположены на окончаниях С-волокон в заднем роге спинного мозга, в нисходящих модулирующих трактах, идущих от головного к спинному мозгу, и в участках головного мозга, передающих болевые импульсы [Jones T.L. et al., 2003]. Агонистами опиатных рецепторов являются нейропептиды, к которым относятся эндорфины и энкефалины, а именно – бета - эндорфин, лей-энкефалин и мет-энкефалин. Отдельные работы говорят, что гормон задней доли гипофиза окситоцин также может быть отнесен к биологически активным веществам нейропептидной природы, как компонент антиноцицептивной системы [Grinevich V., Charlet A., 2017].

Ноцицептивная система, то есть система, формирующая чувство боли в ответ на повреждающий фактор, гораздо более мощная по своей нейрохимической активности. Антиноцицептивная система, ослабляющая или

устраняющая чувство боли, гораздо менее активна и представлена на сегодняшний день меньшим набором нейрехимических посредников, что представлено в таблице 2.

Таблица 2-Нейрехимические посредники ноцицептивной и антиноцицептивной систем организма

Нейрехимические посредники ноцицептивной системы	Нейрехимические посредники антиноцицептивной системы
<i>Гистамин</i> <i>Серотонин</i> <i>Брадикинин</i> <i>Фосфолипаза A₂</i> <i>Арахидоновая кислота</i> <i>Циклооксигеназа</i> <i>Простаглицин</i> <i>Простаглицин E₂</i> <i>Липооксигеназа</i> <i>Лейкотриены</i> <i>Субстанция Р</i> <i>Пептид, активированный С геном кальцитонина</i> <i>Вазоинтестинальный пептид</i> <i>Холецистокинин</i> <i>Ангиотензин</i> <i>Аланин</i> <i>L-глутамат</i> <i>L-аспарагинат</i> <i>Ионы Ca²⁺</i> <i>Оксид азота</i> <i>Аденозин</i>	<i>Аденозин</i> <i>Бета-эндорфин</i> <i>Лей-энкефалин</i> <i>Мет-энкефалин</i> <i>Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК)</i> <i>Ионы Mg²⁺</i> <i>Глицин</i> <i>Окситоцин</i>

Меньшая активность антиноцицептивной системы при действии на организм повреждающих, как экзогенных, так и эндогенных факторов, обуславливает необходимость экзогенными факторами различной природы (физические, фитотерапевтические, химические) ослаблять мощность ноцицептивной системы или, наоборот, усиливать мощность антиноцицептивной системы.

1.2.1. Нейропептиды - лиганды опиатных рецепторов

С 1975 года, когда были открыты энкефалины, в мировой литературе появилось огромное количество работ, посвященных изучению системы эндогенных опиоидных пептидов. К лигандам опиатных рецепторов относятся: энкефалины (лей-энкефалин, мет-энкефалин), эндорфины и экзорфины [Смагин В.Г. с соавт.,1983]. В первую очередь по аналогии с морфином были выявлены их анальгетические эффекты, то есть влияние на одну из важнейших физиологических систем защиты организма – систему формирования боли. Опиатные рецепторы локализованы преимущественно на цитоплазматической мембране соответствующих клеток-мишеней, то есть рецепция опиатов относится к мембранному типу [Смагин В.Г. с соавт., 1983]. Опиатный рецептор представляет собой комплекс с молекулярной массой $1,5 \cdot 10^5$ дальтон; этот комплекс состоит из белка и кислых липидов и в интактной мембране соединен с аденилатциклазой [Simonds W.F. et al.,1980]. В мозге существуют два типа рецепторов – для энкефалинов и для морфина. Морфин связывается с мю-рецептором, бета- эндорфин, лей- энкефалин и мет- энкефалин – как с мю-, так и с дельта – рецептором [Захарова Л.А., Василенко А.М., 2001; Lord J.A. et al., 1977]. Мю- опиатные рецепторы преобладают в зонах мозга, обеспечивающих восприятие боли и сенсорную интеграцию (дорсомедиальный таламус и околопроводное серое вещество), в то время как лимбические структуры (миндалины, обонятельная луковица) богаты дельта - рецепторами [Urca G. et al., 1977]. Налоксон характеризуется как чистый антагонист для обоих видов рецепторов [Смагин В.Г. с соавт., 1983]. В 1975 году из экстрактов мозговой ткани свиньи были выделены пептиды, которые были названы энкефалинами, и имеющими в своей структуре всего пять аминокислотных остатков и

различающиеся только С - терминальной кислотой - метионином или лейцином [Hughes J. et al., 1975].

Открытие энкефалинов стимулировало поиски дополнительных лигандов опиатных рецепторов и в 1976 году из гипофиза был, выделен пептид, имеющий 36 аминокислотных остатков и названный эндорфин, от словосочетания – эндогенный морфин [Guillemin R. et al. 1976].

С этого времени начинается своеобразный « бум» как за рубежом, так и в СССР в изучении роли нейропептидов в регуляции различных функций организма, их роли в патогенезе ряда заболеваний.

В исследованиях многочисленных авторов было показано, что энкефалины и эндорфины принимают участие в регуляции функциональной активности практически всех эндокринных желез как в физиологических условиях [Смагин В.Г. с соавт., 1983]., так и при ряде патологических состояний – шок, инфаркт миокарда [Ельский В.Н. с соавт., 1985; Лишманов Ю.Б. с соавт., 1985; Бобков А.И., Семенова В.В., 1986], ограничивая избыточную активность желез внутренней секреции [Слепушкин В.Д. с соавт., 1988].

Одним из направлений исследований по изучению нейропептидов являлось изучение их возможного применения в качестве анальгетиков. В 1977 году в Швейцарии был синтезирован аналог энкефалина, получивший производственное обозначение FK 33824 (фирма "Sandoz"). По анальгетической активности в эксперименте препарат не уступал морфину как при пероральном, так и при парентеральном введении [Roemer D. et al., 1977]. Однако, дальше экспериментальных исследований данный энкефалин не получил своего развития.

На сегодняшний день единственным синтетическим аналогом лей-энкефалина, который нашел широкое распространение в клинической практике, является препарат «Даларгин», в котором С - терминальной аминокислотой является Д-аланин. Препарат был синтезирован во Всесоюзном кардиологическом научном центре АМН СССР [Смагин В.Г. с соавт., 1983]. Показания для применения Даларгина – язвенная болезнь двенадцатиперстной кишки, острый панкреатит. В 90-х годах прошлого столетия интенсивно проводились

исследования по возможному использованию даларгина в анестезиологической практике исходя из концепции участия нейропептидов в механизмах антиноцицептивной защиты. В ряде исследований было показано, что даларгин может служить дополнительным средством антиноцицептивной защиты при проведении хирургических операций, способствующим уменьшению расхода фентанила [Шлозников Б.М. с соавт., 1989; Андрюшкин В.Н. с соавт., 1991; Лихванцев В.В., 1991, 1994; Слепушкин В.Д., 1991; 1993; 1997; Патрикеев С.А., Обухов Н.Г., 1984; Капустинская Н.Б. с соавт., 2003]. Внутривенное введение даларгина позволяет повысить продолжительность анальгетического эффекта спинальной анестезии и избежать назначения наркотических анальгетиков в послеоперационном периоде [Яснев Д.С. с соавт., 2006]. Но, при использовании даларгина в сочетании с ингаляционной анестезией и эпидуральной анальгезией отмечается угнетение системы кровообращения: снижение УИ, СИ, увеличение ОПСС [Малышев П., Долмова К.А., 2011]. Использование даларгина способствует гемодинамической стабильности и повышает эффективность анестезиологической защиты пациента от хирургического воздействия при обширных абдоминальных операциях (Малышев Ю.П. с соавт., 2012). Ионофорез энкефалинов в область задних рогов спинного мозга дает сильный тормозящий эффект [Пузин М.Н. с соавт., 1989]. Показано, что у людей с большим содержанием нейропептидов в спинномозговой жидкости снижается чувствительность к интенсивному болевому импульсу и, наоборот, при сниженном содержании нейропептидов в спинномозговой жидкости отмечается повышенная чувствительность к болевым импульсам [Пузин М.Н. с соавт., 1989]. Даларгин потенцирует и пролонгирует анальгетический эффект фентанила во время общей анестезии [Ситников А.В. с соавт., 1993; Лихванцев В.В. с соавт., 1995].

1.2.2. Нейропептиды, гормоны и стресс

Многочисленные исследования, проведенные в 90-х годах XX века, позволили установить роль энкефалинов в механизмах реализации стресс-

реакции, а именно – доказать, что нейропептиды являются антистрессовым компонентом [Пшенникова М.Г., 1987; Слепушкин В.Д. с соавт., 1983, 1985; Лишманов Ю.Б. с соавт., 1984].

Было получено, что содержание бета-эндорфина, лей — и мет-энкефалина возрастает у больных с острым инфарктом миокарда [Золоев Г.К. с соавт., 1989; Slepuchkin V.D. et al., 1989], у больных после выполнения различных хирургических вмешательств [Слепушкин В.Д. с соавт., 1988; Золоев Г.К. с соавт., 1988], у пациентов с острой геморрагией различного генеза [Слепушкин В.Д., Гресслер Ю., 1990], у людей после острого переохлаждения [Слепушкин В.Д. с соавт., 1989], у кроликов после огнестрельного ранения груди [Tao Deng - Shunetal., 2002]. Правда, при этом фиксировались однократные дневные изменения нейропептидов в течение первых трех суток патологического состояния. При стрессогенных этапах анестезии и различных оперативных вмешательств возрастало содержание в крови бета - эндорфина и мет - энкефалина [Голосков Н.П. с соавт., 1989; Алисов А.П. с соавт., 1996; Колесников А.Н., 2016; Dubois M. et al., 1981; Pickar D. et al., 1982].

Увеличение нейропептидов при различных видах стрессорной реакции идет параллельно активации нейрогормональной реакции на стресс, то есть сопровождается увеличением продукции АКТГ, кортикостероидов [Слепушкин В.Д. с соавт., 1988; Алисов А.П. с соавт., 1996; Dubois M. et al., 1981; Pickar D. et al., 1982; Lim A.T.W., Funder J.W., 1983; Tao Deng-Shunetal., 2002].

Отдельные исследователи пытались позиционировать уровень концентрации бета- эндорфина в крови в качестве критерия адекватности общей анестезии [Дарбинян Т.М., 1983].

К гормональным механизмам антиноцицептивного компонента болевой реакции на стресс можно отнести глюкокортикоиды, прогестерон, и тестостерон. Еще Ганс Селье в своих классических исследованиях по стрессу указывал, что глюкокортикоиды и прогестерон обладают анальгетическими и гипнотическими свойствами. Введение больших доз этих гормонов вызывало у крыс глубокий сон и Ганс Селье назвал это состояние как истинный гормональный наркоз [Селье Г.

1970, 1972]. Позже аналогичное состояние под влиянием больших доз глюкокортикоидов описали и другие исследователи [Богданов А.И., Ярушкина, 1993]. Показано, что кортизол снижает порог болевой активности [Choi J.C., 2012]. Глюкокортикоиды используются в схемах мультимодальной аналгезии в качестве адьюванта, усиливающего действие НПВС [Kopp S. et al., 2017]. Косвенное подтверждение положения об анальгетических свойствах прогестерона мы находим в работе, в которой показано, что у женщин постменопаузального возраста, когда снижается уровень прогестерона, при проведении анестезиологического пособия требуется на 30-40% больше фентанила для получения адекватного обезболивания [Кобыченкова С.А. с соавт., 2015]. Наоборот, при повышенном уровне тестостерона снижается порог анальгетической активности [Choi J.C., 2012]. В 70-х годах прошлого столетия был синтезирован и использовался в анестезиологической практике стероидный препарат для анестезии «Виадрил» [Бунатян А.А., 1977].

Подведем некоторые итоги вышеприведенных литературных данных. Проблема послеоперационной боли весьма актуальная и, как отмечается, в наши дни она приобрела статус глобальной эпидемии. Необходимо полноценное обезболивание в раннем послеоперационном периоде, иначе в дальнейшем может сформироваться синдром хронической послеоперационной боли с компонентом нейропатической, что существенно ограничивает функциональную жизнедеятельность человека, а в ряде случаев ведет к стойкой инвалидизации. Известно, что в организме существует как ноцицептивная система, так и антиноцицептивная система. Последняя представлена в том числе нейропептидами (лей - энкефалин, мет - энкефалин, бета - эндорфин) и глюкокортикоидами. Подавить чувство боли можно путем ослабления активности ноцицептивной системы, что делается повседневно, а также путем повышением активности антиноцицептивной системы. При наличии сильных болей органического происхождения система эндорфинов и энкефалинов обладает слабой активностью и не может подавить активность ноцицептивной системы [Терениус Л., 1981]. Следовательно, активность нейропептидной системы теоретически можно

увеличить для достижения анальгетического эффекта опиоидных препаратов. Последний путь изучается и пока не нашел широкого распространения.

Новым подходом, на наш взгляд, будет и хронофизиологический подход к лечению послеоперационной боли, о чем мы постараемся изложить в главе 1.3.

1.3. Хронофизиологические аспекты боли

Хронофизиологический подход должен рассматриваться как универсальный, применимый ко всем уровням организации живого. Все ритмические проявления в организме взаимно связаны, образуя общую структуру [Катинас Г.С. с соавт., 2017]. Хронобиология и хронофизиология – это наука, объективно количественно описывающая и исследующая механизмы временной структуры, включая ритмические проявления жизни [Halberg F. et al., 1973]. Основной биологический ритм с 24-часовым периодом имеет генетическую основу [Halberg F. et al., 2000, 2005].

Циркадному или околосоутчному ритму в организме животных и человека подвержены практически все процессы и все параметры жизнедеятельности [Дильман В.М., 1986]. Это касается, прежде всего, желез внутренней секреции [Касавина Б.С., Романов Ю.А., 1966]. Для всех стероидов обнаружены выраженные циркадные ритмы с максимум между 6 и 10 утра и минимумом между 8 вечера и 2 часа ночи [Касавина Б.С., Романов Ю.А., 1966; Koge A. et al., 1980].

Единичные работы касаются биоритмологических изменений нейропептидов – энкефалинов и эндорфинов. Обнаружено, что у приматов и подопытных крыс обнаруживался выраженный суточный ритм с максимумом в 8:00 и минимумом в 24:00 [Lim A.T.W., Funder J.W. , 1983; McIntosh T. K., 1987]. Работ, в которых бы исследовалось содержание энкефалинов и эндорфинов на протяжении суток у людей, мы не встретили.

Циркадному ритму подвержено действие ряда препаратов, используемых в анестезиологии.

Так, когда рокуроний бромид (круарон) (0,6 мг / кг) вводили на основе расчета массы тела, средняя продолжительность действия составляла 50 мин в период времени с 08ч: 00 мин до 11ч: 00 мин; и 29 мин в период времени с 14ч: 00 мин до 17ч: 00 мин. Если эти циркадианные вариации будут полностью определены, можно будет прогнозировать продолжительность действия миорелаксанта [Cheeseman J.F, Merry A.F, et al., 2007].

Также в ночное время суток для достижения должной глубины анестезии и аналгезии пациентам при выполнении экстренных оперативных вмешательств требуется больше гипнотиков и анальгетиков в составе ТВА (тотальная внутривенная анестезия) [Абазова И.С. с соавт., 2016].

Хронофизиология описывает биологические ритмы в качестве волновых процессов. Это касается частоты сердечных сокращений, секреции гормонов и т.д. Боль не присуща живым существам в виде постоянной компоненты. Однако, можно думать, что хроническая боль может иметь ритмы, в том числе и суточные.

Описано, что у больных с диабетической периферической нейропатией, как и у больных с герпетической невралгией, максимум боли определялся между 8:00 утра и 20:00 вечера [Gilron I. et al., 2013]. Данный аспект, по-видимому, представляет клинический интерес для планирования рациональной упреждающей аналгетической терапии послеоперационной боли. Основной упор сегодня делают именно на использование упреждающей антигиперальгезии [Патлай И.В. с соавт., 2011].

Не исключено, что не купированная острая посттравматическая боль тоже может иметь волнообразный характер, связанный с активностью как ноцицептивной, так и антиноцицептивной систем, а также быть подвержена суточным изменениям по своей интенсивности. В этом плане интересен отрывок из романа Константина Симонова «Живые и мертвые»: «Вторые сутки бойцы на самодельных носилках, сделанных из стволов молоденьких берез и плащпалаток, несли раненого генерала Серпилина. Периодические волны нестерпимой боли

накатывали на тело генерала и он не мог скрыть стенания. «Маленькая докторша», как любовно прозвали ее бойцы, давно опустошила свою медицинскую сумку и ничем не могла помочь раненым. Особенно мучительны были боли у Серпилина ночью, когда обессилившие бойцы клали носилки на землю и забывались тяжким сном. Серпилин от нестерпимых болей жевал край шинели, чтобы не кричать и дать хоть немного отдохнуть бойцам». В этом отрывке из художественного произведения мы видим, что не купированная боль носит волнообразный характер и усиливается в ночное время. Научных исследований на эту тему касательно хронофизиологии острой боли мы не встретили.

1.4. Способы оценки интенсивности боли

Количественная оценка интенсивности боли помогает врачу назначить лечение и отслеживать его эффективность. Количественная оценка боли может быть затруднена, потому что боль представляет собой субъективное ощущение, которое зависит от психологических, культурных и других факторов. Поэтому непрерывно идет попытка разработок более или менее объективных методик оценки выраженности боли.

Субъективные методы оценки выраженности боли.

Цифровая шкала – разделение боли на легкую, умеренную и тяжелую. «0» означает отсутствие боли, а «10» - наиболее сильную боль, какую можно себе представить. Характеризуется прерывистостью и не может быть признана удовлетворительной [Морган-мл. Дж.Э. с соавт., 2011].

Описательная шкала оценки боли. Содержит градации: нет боли, слабая боль, умеренная боль, сильная боль, очень сильная боль, нестерпимая боль.

Визуально - аналоговая шкала (ВАШ). Широко применяется в клинической практике с 80-х годов прошлого века и представляет собой линию длиной в 10 см, концы которой соответствуют крайним степеням интенсивности боли – от «нет боли» до «нестерпимая боль». Больному предлагается оценить боль и сделать

отметку, соответствующую интенсивности болевого синдрома в настоящий момент. Расстояние измеряют в сантиметрах. Преимущества шкалы ВАШ – простота измерения, быстрая оценка результата. Недостатки – произвольное нанесение больным отметок на шкалу и несоответствие устной оценке боли, а также трудность обучения тяжелобольных и пациентов преклонного возраста. ВАШ удобна для индивидуального мониторинга боли [Волчков В.А. с соавт., 2006].

Словесная рейтинговая шкала (СРШ). Представляет собой список слов, из которых пациент выбирает слово, наиболее точно характеризующее его боль. Комбинация выбранных слов указывает на природу боли – послеоперационная, онкологическая, ревматическая и т.д. Для описательной характеристики боли, оценки ее силы используют различные анкеты и опросники. Наиболее употребимы в клинической практике опросник Мак Гилла и Дартмутская болевая анкета, позволяющая оценивать интенсивность боли в течение суток [Волчков В.А. с соавт., 2006].

Объективные методы оценки выраженности боли.

Электромиография и исследование нервно-мышечной проводимости. Эти два метода, дополняя друг друга, применяются для подтверждения диагноза синдромов ущемления, корешковых синдромов, травмы нерва и полинейропатий. Также эти два метода позволяют дифференцировать неврологические заболевания от мышечных, а также определить уровень поражения нервной системы – спинной мозг, корешки спинномозговых нервов, нервные сплетения и периферические нервы [Морган-мл Дж.Э. с соавт., 2011].

Способ оценки интенсивности послеоперационных болей при помощи манометра. Метод основан на том, что на плечо пациента накладывается манжетка от тонометра. Больному предлагается соотнести интенсивность боли, создаваемой манжетой тонометра при нагнетании от 100 до 300 мм рт. ст., с ощущениями в послеоперационной ране. Получают выраженность боли в послеоперационной ране в объективных показателях – мм. рт. ст. [Военнов О.В., Бояринов Г.А., 2009].

Метод реовазографии нижних конечностей. По величине амплитуды реограммы позволяет оценить выраженность болевого синдрома ишемического или поясничного корешкового происхождения [Волчков В.А. с соавт., 2006].

Лабораторные методы оценки выраженности боли.

В нейроэндокринных реакциях на болевой стресс участвуют системы:

- Симпатико-адреналовая система
- Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система (ГГНС)
- Нейропептидная система

В качестве маркера активности симпато - адреналовой системы в ответ на боль определяют экскрецию норадреналина с мочой [Волчков В.А. с соавт., 2006]. Чем выше интенсивность боли, тем больше экскреция норадреналина с мочой.

Маркерами активности ГГНС являются пролактин, кортизол крови [Cepeda M.S. et al., 2003; Prigent H. et al., 2003], уровень содержания которых коррелирует с выраженностью болевого синдрома.

Маркерами активности нейропептидной системы в ответ на болевой стресс служат лей - энкефалин, мет - энкефалин, бета - эндорфин, субстанция Р., определяемые в крови [Слепушкин В.Д. с соавт., 1988; Алисов А.П. с соавт., 1996; Муравьева А.А., 2012; Dubois M. et al., 1981; Pickar D. et al., 1982; Lim A.T.W., Funder J.W., 1983; Tao Deng-Shun et al., 2002]. Содержание указанных нейропептидов в крови прямо коррелирует с интенсивностью болевого синдрома.

Глава 2. Материал и методы исследования

2.1. Характеристика клинического материала

Всего было обследовано 259 лиц обоего пола (здоровых и больных), что представлено в таблице 3.

Таблица 3. Обследованные здоровые лица и пациенты

Объект обследования	Количество лиц
Пациенты после выполнения оперативных вмешательств высокой травматичности	191
Пациенты, которым в послеоперационном периоде проводили упреждающую анальгетическую терапию	48
Здоровые лица, у которых в дневное и ночное время суток проводили забор крови для определения нейропептидов и кортизола (контрольная группа)	14
Здоровые лица, у которых в дневное и ночное время суток проводили забор слюны для определения нейропептидов и кортизола(контрольная группа)	6
Всего обследованных лиц	259

В исследование вошли 191 пациентов, которых обследовали в первые трое суток после выполнения плановых оперативных вмешательств высокой травматичности, согласно Европейским стандартам для планирования послеоперационного обезболивания [Europen Minimum Standarts....., 1988].

Виды оперативных вмешательств приведены в таблице 4.

Таблица 4-Виды оперативных вмешательств у обследованных пациентов

Вид оперативного вмешательства	Количество пациентов	% от общего количества пациентов
Торакотомия (по поводу опухоли легкого), резекция доли легкого лобэктомия	102	53,4
Гемиколэктомия (по поводу опухоли толстого кишечника)	7	3,7
Панкреатодуоденальная резекция	6	3,1
Артропластика тазобедренного сустава	68	35,6
Артропластика коленного сустава	8	4,2
ИТОГО	191	100

Как видно из данных таблицы 4, большинство обследованных пациентов относятся к группе с торакальными оперативными вмешательствами. Обследовали пациентов мужского и женского пола в возрасте от 27 до 60 лет. Соотношение мужчин и женщин в различных возрастных группах приведено в таблице 5.

Таблица 5-Соотношение пациентов мужского и женского пола в различных возрастных группа

Возраст, пол	Количество пациентов	% от общего количества пациентов
27-37 лет	66	34,6
Мужчин	60	31,9
Женщин	6	2,7
38-47 лет	53	27,7
Мужчин	42	22,3
Женщин	11	5,4
48-60 лет	73	37,8
Мужчин	21	11,2
Женщин	51	26,6
Итого	191	100
Мужчин	123	65,4
Женщин	68	34,6

Как видно из данных, приведенных в таблице 5 и на рисунке 1, среди пациентов преобладали мужчины, за исключением возрастной группы 48-60 лет. В этой группе преобладание женщин шло за счет операций на тазобедренном суставе.

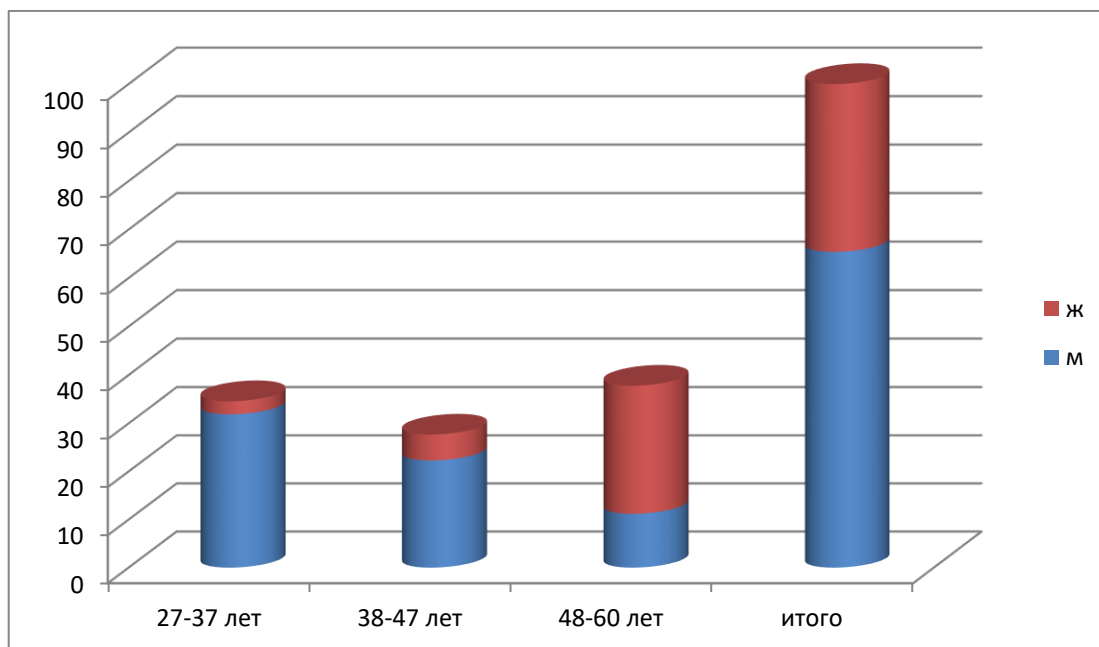


Рисунок 1-Средний возраст всех пациентов составил $45,6 \pm 5,6$ лет.

В таблице 6 приведены сводные данные по соотношению пациентов различных возрастных групп и лиц мужского и женского возраста в зависимости от области оперативного вмешательства – грудная полость, брюшная полость, нижние конечности.

Таблица 6-Соотношение возрастных групп, пола пациентов в зависимости от области оперативного вмешательства

Область оперативного вмешательства	Возрастной состав	Количество пациентов (%)	Пол
Грудная полость	27-37	17 (9,0)	М-16;Ж-1
	38-47	31 (16,5)	М-20;Ж-11
	48-60	53 (28,2)	М-38;Ж-15
Брюшная полость	27-37	-	
	38-47	5 (1,6)	М-5;Ж-0
	48-60	8 (4,3)	М-7;Ж-1
Артропластика тазобедренного сустава	27-37	4 (2,1)	М-1;Ж-3
	38-47	21 (11,2)	М-1;Ж-20
	48-60	43 (22,9)	М-2;Ж-41
Артропластика коленного сустава	27-37	4 (2,1)	М-4
	38-47	3 (1,6)	М-2;Ж-1
	48-60	1 (0,5)	Ж-1

Из данных, приведенных в таблице 6, видно, что в группе пациентов, оперированных на органах грудной полости, преобладают мужчины среднего и старшего возраста. То же самое регистрируется и у пациентов, оперированных на органах брюшной полости. При операциях на суставах нижних конечностей преобладают женщины, возраст пациентов здесь также в средней и старшей возрастных групп.

2.1.1.Анестезиологическое пособие

В группе пациентов, оперированных на органах грудной клетки, после премедикации за 30 мин до операции промедолом 2% (20 мг) 1,0 мл (внутримышечно) и димедролом 1% (10мг) 1,0 мл (внутримышечно) вводный наркоз осуществляли диприваном из расчета 2,5 мг/кг массы тела, фентанилом 200 мкг/кг и круароном (0,6 мг/кг). Основной наркоз проводился ингаляцией десфлураном 2 - 0,4 об % с дробным введением фентанила 150-200 мкг/кг.

Проводилась раздельная интубация трахеи. Искусственная вентиляция легких проводилась по полузакрытому контуру аппаратом Fabiusplus (Drager, Германия). Осуществлялся мониторинг АД, ЧСС, ЭКГ, SpO₂ монитором МЕС 1000 (Mindray). Глубина седации оценивалась с помощью БИС – монитора (BISVISTA) и составляла в процессе проведения анестезиологического пособия 50-45 единиц, согласно рекомендациям [Слепушкин В.Д. с соавт., 2011; 2014].

Продолжительность анестезиологического пособия варьировала от 186 до 245 минут, в среднем – 208 ± 31 мин. (3-3,5 ч).

В группе пациентов, оперированных на органах брюшной полости, после премедикации за 30 минут до операции (промедолом 2% (20мг) 1,0 мл внутримышечно) и (димедролом 1% (10мг) внутримышечно) анестезиологическое пособие проводили ТВА (тотальная внутривенная анестезия) с использованием дипривана 2,5 мг/кг, фентанила 200 мкг/кг и рокурония бромида (круарон) 0,6 мг/кг. Искусственная вентиляция легких проводилась по полузакрытому контуру аппаратом Fabius plus (Drager, Германия). Осуществлялся мониторинг АД, ЧСС, ЭКГ, SpO₂ монитором МЕС 1000 (Mindray). Глубина седации оценивалась с помощью БИС – монитора (BISVISTA) и составляла в процессе проведения анестезиологического пособия 50-45 единиц, согласно рекомендациям [Слепушкин В.Д. с соавт., 2011; 2014].

Продолжительность анестезиологического пособия варьировала от 210 до 250 минут и в среднем составила 243 ± 28 минут. (4 часа).

В группе пациентов, оперированных на крупных суставах нижних конечностей, после проведения обычной премедикации за 30 мин до операции (промедолом 2% 20мг 1,0мл) и (димедролом 1% 10 мг 1,0 мл внутримышечно) проводили спинномозговую анестезию раствором бупивакаина (маркаин спинал) 0,5% (10-15мг). (рост масса) Осуществлялся мониторинг АД, ЧСС, ЭКГ, SpO₂ монитором МЕС 1000 (Mindray).

Продолжительность анестезиологического пособия варьировала от 156 до 210 минут, в среднем составляя 166 ± 20 минут. (2,5- 3 ч).

2.1.2. Дизайн послеоперационного наблюдения

Исследование выполнено как продольное, проспективное, открытого типа [Болякина Г.К., 2008].

В исследование вошли только больные, которым оперативные вмешательства выполнялись в плановом порядке.

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст от 27 до 60 лет;
2. Не требовали серьезной предоперационной подготовки (не более трех дней);
3. Оперативное вмешательство должно проводиться обязательно в утренние часы;
4. Наличие информированного согласия пациента на обследование;
5. Наличие ясного сознания и понимания обстановки.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Сопутствующая сердечно - сосудистая, эндокринная, почечно-печеночная дисфункция;
2. Интраоперационная кровопотеря, потребовавшая трансфузии компонентов крови;
3. Кровопотеря в первые сутки после выполнения хирургического вмешательства, потребовавшая трансфузий компонентов крови;
4. Опиоидная зависимость, которая требует увеличения как интра, так и послеоперационной анальгетической терапии [Калоева С.К. с соавт., 2016; MaZ., et al., 2012;];
5. Никотиновая зависимость, которая требует увеличения опиоидов как в интраоперационном, так и в послеоперационном периодах [Багомедов В.Р. с соавт., 2012; Kim D.H., 2017]. Курящих пациентов

включали в исследование, если они отказывались от курения за один месяц до оперативного вмешательства [В.Д. Слепушкин с соавт., 2017; Chou R. et al., 2016];

6. Увеличение в предоперационном периоде уровня глюкозы при отсутствии сахарного диабета, так как это обстоятельство требует повышения в послеоперационном периоде опиатных анальгетиков [Созиева А.К., Слепушкин В.Д..2014].

Обследование пациентов проводили, начиная с первых суток после окончания оперативного вмешательства и анестезиологического пособия.

Оценку болевых ощущений проводили по 10-бальной визуально-аналоговой шкале ВАШ (VAS – Visual Analogue Scale), а также по Дартмутской болевой анкете (Табл.7), позволяющей оценивать интенсивность болевого синдрома в течение суток. Согласно принятому протоколу в клиниках ГБОУ ВП Клиническая больница СОГМА МЗ России, при болевом синдроме по шкале ВАШ от 3 до 5 баллов назначался (кеторолак 60 мг внутримышечно) ГБУЗ Республиканский противотуберкулезный диспансер МЗ РСО – Алании, при болевом синдроме по шкале ВАШ от 3 до 5 баллов назначали (перфалган 1 г 100 мл внутривенно) а уже при болевом синдроме по шкале ВАШ 6 и более обезболивание пациентов проводили путем внутримышечного назначения 1,0 мл 2% раствора промедола при интенсивности болевого синдрома 6-7 и выше баллов по шкале ВАШ.

Таблица 7. Дартмутская болевая анкета (дополненная нами)**Часть 4****ФИО больного****№ИБ****Возраст****Дата операции****Дата обследования****Операция:****Начало операции****Конец операции****Вид обезболивания:**

Боль	см	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24
Невыносимая	10													
Сильнейшая	9													
	8													
Сильная	7													
	6													
Умеренная	5													
	4													
Слабая	3													
	2													
Едва заметная	1													
Нет боли	0													

Забор венозной крови с информированного согласия пациента осуществляли 2 раза в сутки: в 12:00; 24:00 часов.

Обследование по шкале ВАШ и лабораторное исследование проводили в течение трех суток после проведения планового оперативного вмешательства.

В образцах венозной крови определялись следующие параметры:

1. Кортизол в крови – коммерческими наборами на иммуноферментном автоматическим анализаторе Alese (Италия)

2. Бета-эндорфин, лей - энкефалин, мет - энкефалин исследовали методом ИФА коммерческими наборами Beacem Peninsula Laboratories, Inc. на автоматическом иммуноферментном анализаторе Alese (Италия)

У 8 пациентов после выполнения оперативных вмешательств: эндопротезирование коленного сустава (4 пациента, в том числе: 2 мужчин и 2 женщин в возрасте от 36 до 58 лет) и эндопротезирования тазобедренного сустава (4 пациента – 1 мужчина и 3 женщин в возрасте от 48 до 68 лет) уровень кортизола определяли в порциях слюны, что позволяло избежать излишнего забора крови у пациентов. Доказано, что концентрация кортизола в слюне прямо коррелирует с уровнем кортизола в крови в ответ на стресс и, таким образом, может служить маркером активности глюкокортикоидной функции надпочечников [Bonato M., et al., 2017].

Образцы слюны забирали в пробирки в те же часы, что и образцы венозной крови по следующей методике: пациент промывал ротовую полость 10 мл дистиллированной воды, после чего собирал в пробирку слюну в течение 3-5 минут.

Дежурная смена врачей по принятому внутри клиники протоколу, назначала пациентам опиатные анальгетики (раствор промедола 2%- 1,0 внутримышечно) при уровне боли по шкале ВАШ более 6 баллов.

2.1.3. Этапы исследования

1 этап. Определение потребности в анальгетической терапии (опиоидные анальгетики) у пациентов в первые трое суток после выполнения хирургических вмешательств в 08:00; 12:00; 16:00; 20:00; 24:00; 04:00 часов – 191 пациент;

2 этап. Определение содержания нейропептидов (лей - энкефалина, мет - энкефалина, бета - эндорфина), и кортизол в первые трое суток после выполнения различных хирургических вмешательств в 12:00; 24:00 часов у 101 пациента из 191 пациентов.

3 этап. Определение содержания кортизола в пробах слюны у 8 пациентов в течение трех суток в те же часы, что и у пациентов этапа 2.

4 этап. Упреждающая аналгезия опиоидным аналгетикам (промедол 2% 1,0 мл внутримышечно) пациентам в течение первых суток в 20:00 после выполнения оперативных вмешательств – 48 пациентам: 28 женщинам и 20 мужчинам, средний возраст $-54,3 \pm 3,4$ года. Оперативные вмешательства: торакотомия – 11 пациентов, операции на органах брюшной полости – 3 пациента, эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей - 34 пациентов .

2.1.4. Анализ суточных биологических ритмов

Методология оценки биологических циркадианных ритмов была предложена в середине 70-х годов прошлого столетия [Ф. Хальбергом. Halberg F. et al., 1972] и реализована советскими учеными Н.Л. Асланяном и Р.А. Багдасаряном [Асланян Н.Л., 1979; Багдасарян Р.А., 1980; . Aslanian N.L. et al., 1987]. Биоритмологические показатели оценивались по частотно-индивидуальному косайнер - методу оценки биологических ритмов [Асланян Н.Л., 1979; Багдасарян Р.А., 1980].

В качестве эталонного времени выбирается полдень местного времени (акрофаза). Акрофаза – пик, время максимального отклонения от мезора в ходе суток. Амплитуда – величина размаха отклонений по вертикальной оси от среднесуточного уровня. Мезор – среднесуточный уровень изучаемого показателя. Исследуемые параметры фиксируются каждые 4 или 6 часов. Нами выбран интервал в 4 часа. Величины показателей (амплитуды ритма) рассчитываются в процентах от акрофазы и могут быть как с положительными (дневная амплитуда), так и с отрицательными значениями (ночная амплитуда) Которые могут откладываться как на часовом круге, так и на графике [Р.А. Багдасарян, 1980; И.П. Емельянов, 1986].

2.1.5. Методы статистического анализа полученных материалов

Статистический анализ получаемых данных проводился с использованием пакета прикладных программ STATISTICA версия (*concurrent network*), *Monitoring and Alerting Server (MAS)* [О.Ю. Реброва, 2003; Т. Ланг, М. Сесик, 2016]. Проводилось сравнение групп по количественному признаку с использованием критерия Стьюдента, а также корреляционные связи по параметрическому методу Пирсона.

При анализе связи признаков по параметрическому методу Пирсона проверяется нулевая статистическая гипотеза об отсутствии линейной связи признаков (то есть $r=0$), и вычисляется значение P .

- если $P > 0.05$, то независимо от значения коэффициента корреляции нулевая гипотеза о том, что его значение равно нулю, не отклоняется;

- при $P < 0.05$ нулевая гипотеза отклоняется, и принимается альтернативная гипотеза о том, что значение коэффициента корреляции r не равно нулю. В этом случае его значение можно подвергнуть интерпретации.

Также при обработке полученных результатов использовался статистический метод четырехпольной таблицы частот [Тихова Г.П., 2012]. При этом рассчитывались статистические параметры, обозначенные в таблице 8.

Таблица 8-Статистические параметры из полей четырехпольной таблицы частот

Наименование параметра статистики	Результат
Частота в основной группе, ЧОГ	
Частота в контрольной группе, ЧКГ	
Стандартная ошибка ЧОГ, с.о. (ЧОГ)	
Стандартная ошибка ЧКГ, с.о. (ЧКГ)	
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧОГ	
Пределы доверительного интервала (ДИ) для ЧКГ	
Относительный риск, ОР	
Атрибьютивный риск, АР	
Стандартная ошибка АР	
Пределы 95% для АР	
Р	

Результат считается положительным при $P < 0.05$.

Глава 3. Результаты исследования

3.1. Почасовое обезболивание пациентов в послеоперационном периоде

Оперативное вмешательство и окончание анестезиологического пособия происходило между 13:00 и 14:00. До 20:00 пациенты не предъявляли жалобы на боли. В промежуток с 20:00 до 24:00 боли с интенсивностью более 6 баллов по шкале ВАШ регистрировались у 6 пациентов, что составляло 3,1% от общего количества. В период с 00:00 до 04:00 интенсивный болевой синдром отмечался у 176 пациентов, то есть у 92%. В промежуток времени между 04:00 и 08:00 болевой синдром свыше 6 баллов по шкале ВАШ регистрировался у 9 пациентов (4,8% от общего количества). В утренние часы с 08:00 до 12:00 на появление болей жалоб у пациентов не было. Приведенные результаты сведены в таблице 9.

Таблица 9-Почасовое обезболивание пациентов в первые сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00 - 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	-	6	176	9	-	191
Относительное количество в %	-	-	3,1	92,0	4,8	-	100
Шкала ВАШ			5	6	6		

На вторые сутки послеоперационного периода в период времени с 12:00 до 16:00 на интенсивные боли жаловались 2 пациента (1,0%). Также во временной промежуток с 16:00 до 20:00 на болевой синдром свыше 6 баллов по шкале ВАШ

пожаловались также 2 пациентов (1,0%). В вечернее время суток – с 20:00 до 24:00 интенсивный болевой синдром регистрировался у 5 пациентов (2,6% от общего количества). Ночью, то есть с 00:00 до 04:00 часов болевой синдром свыше 6 баллов по шкале ВАШ отмечался у 172 пациентов, что составило 90,2% от общего количества больных. В утренние часы (08:00 до 12:00 часов) на боли не жаловался ни один пациент которым необходимо было введение опиоидных анальгетиков, интенсивность боли по шкале ВАШ не более 3 баллов. Данные суммированы в таблице 10.

Таблица 10-Почасовое обезболивание пациентов на вторые сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00 - 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	2	2	5	172	10	-	191
Относительное количество в %	1,0	1,0	2,6	90,2	5,2	-	100

Следует отметить, что повторно инъекции опиатных анальгетиков (промедол 2% 1,0 внутримышечно) в связи с не купирующимися болями в течение ближайших 2- 3 часов получили: 1 больной в период с 20:00 до 24:00 и 8 пациентов в период времени с 00:00 до 04:00.

На третьи сутки послеоперационного периода в обезболивании (опиоидными анальгетиками) на протяжении суток нуждались 183 пациента. Не нуждались в назначении опиоидных анальгетиков в течение третьих суток послеоперационного периода 8 пациентов. В период с 12:00 до 16:00 жалоб на появление болей у пациентов не было. В период с 16:00 до 20:00 жалобы на интенсивные боли были у 3 пациентов, то есть у 1,6% от общего количества, которые нуждались в обезболивании (наркотическими анальгетиками) на третьи сутки послеоперационного периода. С 20:00 до 24:00 часов на интенсивные боли

пожаловались 4 пациента, что составляло 2,1% от общего количества больных. В промежуток времени с 00:00 до 04:00 боли отмечали 170 пациентов, что составляло 90,5% от общего числа больных. В ранние утренние часы, то есть с 04:00 до 08:00 жалобы на болевой синдром отмечали 11 пациентов (5,8%). В период с 08:00 до 12:00 жалоб на боли не предъявлял ни один пациент. Данные сведены в таблице 11.

Таблица 11-Почасовое обезболивание пациентов на третьи сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00- 20:00	20:00 -24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00- 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	3	3	167	10	-	183
Относительное количество в %	-	1,6	1,6	91,7	5,5	-	100

Повторные инъекции промедола 2% 1,0 внутримышечно в связи с не купирующимся болевым синдромом в течение ближайших 2-3 часов получили: 1 пациент с 20:00 до 24:00 и 6 пациентов с 00:00 до 04:00 часов на третьи сутки послеоперационного периода.

Косайнор анализ суточных биологических ритмов обезболивания пациентов на 1-3 сутки послеоперационного периода приведен на рисунке 2.

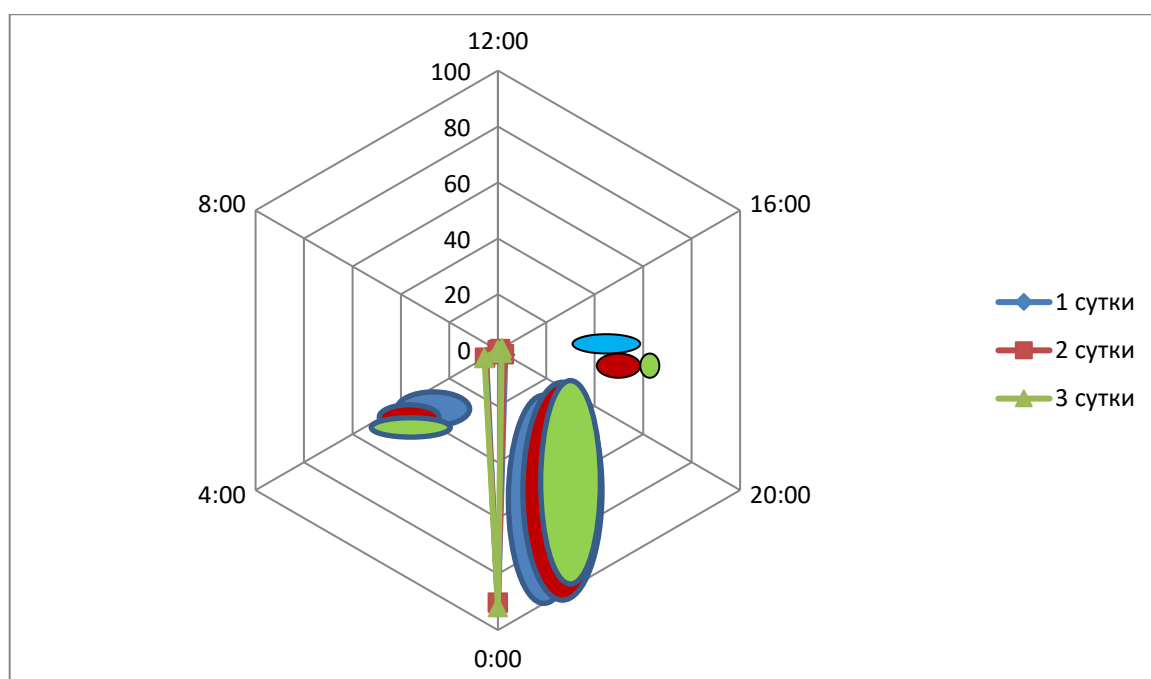


Рисунок 2-Косайнор анализ суточных биологических ритмов обезболивания у пациентов в 1-3 сутки послеоперационного периода

Данные косайнор анализа показывают, что в первые трое суток послеоперационного периода хронофизиологические сдвиги интенсивности болевого синдрома, требующие обезболивания, были одинаковыми, то есть пик приходился на 00:00 часов.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что у подавляющего числа пациентов (92%) в первые трое суток, после выполнения оперативных вмешательств высокой травматичности, интенсивный болевой синдром, по шкале ВАШ боле 6 баллов требующий применения опиатных анальгетиков (промедол 2% 1,0 мл внутримышечно) возникает в промежуток времени с 00:00 до 04:00 часов. Далее, по частоте, (4,8%) интенсивная боль у пациентов возникает в ранние утренние часы, то есть в период времени с 04:00 до 08:00. И лишь у небольшого числа пациентов (3,1%) болевой синдром регистрировался в промежуток времени с 20:00 до 24:00 часов. Ни у одного из пациентов болевой синдром не регистрировался с 08:00 до 12:00 часов. Сравнительные данные по суткам приведены на рисунке 2 и 3.

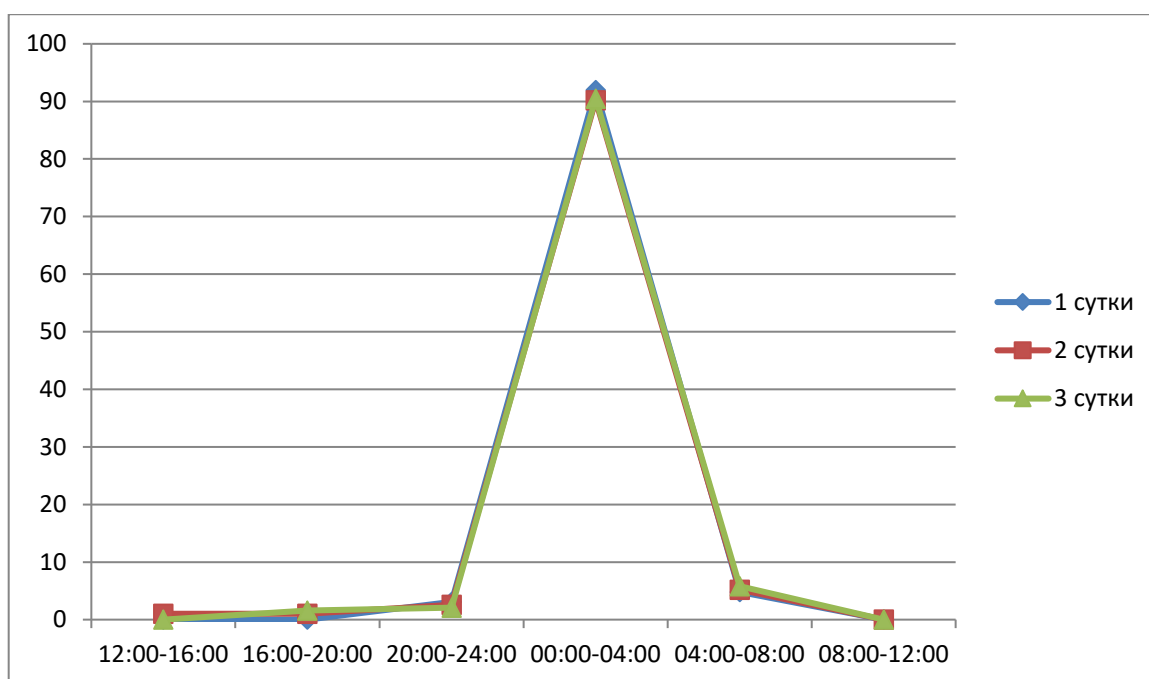


Рисунок 3-Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациентов (в %) в течение первых трех суток послеоперационного периода

Из рисунков 2 и 3 также видно, что пик интенсивного болевого синдрома у подавляющего большинства пациентов в первые трое суток послеоперационного периода приходился на промежуток времени с 00:00 до 04:00 часов.

3.1.1. Почасовое обезболивание пациентов в послеоперационном периоде в зависимости от пола

3.1.1.1. Почасовое обезболивание пациентов мужского пола

Провели анализ времени возникновения болевого синдрома у 123 пациентов мужского пола.

Получены следующие результаты. В первые сутки послеоперационного периода до 20:00 в обезболивании не нуждался ни один пациент мужского пола. С 20:00 до 24:00 часов боли возникли у 2 больных (1,6%). С 00:00 до 04:00 часов ночи на интенсивную боль пожаловались 117 мужчин или 95,2% от общего числа пациентов. В период с 04:00 до 08:00 обезболивание требовалось 4 пациентам мужского пола (3,2%). В промежуток утренних часов – с 08:00 до 12:00 ни у

одного из пациентов мужского пола не отмечалось сильных болей. Данные сведены в таблице 12.

Таблица 12-Почасовое обезболивание пациентов мужского пола в первые сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00- 16:00	16:00- 20:00	20:00- 24:00	00:00- 04:00	04:00- 08:00	08:00- 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	-	2	117	4	-	123
Относительное количество в %	-	-	1,6	95,2	3,2	-	100
ВАШ - баллы			5	6	6		

В таблице 13 приведены полученные результаты у лиц мужского пола на вторые сутки послеоперационного периода. В промежуток времени с 12:00 до 16:00 и с 16:00 до 20:00 на сильные боли пожаловалось по два пациента (по 1,6% соответственно промежутку времени). Во временной промежуток с 00:00 до 04:00 на интенсивные боли жаловались 108 пациентов мужского пола или 87,8% от общего количества больных. В промежуток от 04:00 до 08:00 на боли жаловались 6 пациентов (4,9%).

Таблица 13-Почасовое обезболивание пациентов мужского пола на вторые сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00 - 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	2	2	5	108	6	-	123
Относительное количество в %	1,6	1,6	4,1	87,8	4,9	-	100

Повторные назначения промедола 2% 1,0 мл внутримышечно в связи с отсутствием купирования болевого синдрома, в течение 2-3 часов после первой инъекции получили: 1 пациент в период времени с 20:00 до 24:00 и 7 пациентов в период с 00:04 до 04:00 часов. Более 6 баллов по шкале ВАШ.

На третьи сутки послеоперационного периода в общей сложности жаловались на интенсивные послеоперационные боли в течение суток 122 пациента мужского пола, более 6 баллов по шкале ВАШ. Лишь один пациент не отмечал сильных болей, которые требовали бы обезболивания.

В промежутки с 12:00 до 16:00 и с 16:00 до 20:00 ни один пациент мужского пола не жаловался на интенсивные боли. С 20:00 до 24:00 3 пациентам (2,5%) применяли обезболивание опиоидными анальгетиками в связи с наличием болевого синдрома более 6 баллов по шкале ВАШ. В промежуток с 00:00 до 04:00 в обезболивании нуждалось 113 пациентов мужского пола или 92,6% от общего числа больных. Во временной промежуток с 04:00 до 08:00 на интенсивные боли жаловалось 6 больных (4,9%) из числа лиц мужского пола. В период с 08:00 до 12:00 ни у одного пациента не регистрировался интенсивный болевой синдром.

Таблица 14—Почасовое обезболивание пациентов мужского пола на третьи сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00 - 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	-	3	113	6	-	122
Относительное количество в %	-	-	2,5	92,6	4,9	-	100

Повторные инъекции промедола 2% 1,0 мл внутримышечно в течение 2-3 часов после первого введения потребовали: 1 пациент в промежуток времени с 20:00 до 24:00 и 6 человек в промежуток времени между 00:00 и 04:00 часов.

Из рисунка 4 видно, что на первые сутки интенсивный болевой синдром у 92,5% числа лиц мужского пола приходится на период с 00:00 до 04:00 часов. На вторые сутки у 87,8% пациентов обезболивание требовалось в вечернее время (с 20:00 до 00:00 часов) и в ранние утренние часы (с 04:00 до 08:00 часов), а на третьи сутки после операционного периода – 92,6%. Структура суточного биоритма обезболивания приведена на рисунке 4 косайнор анализа.

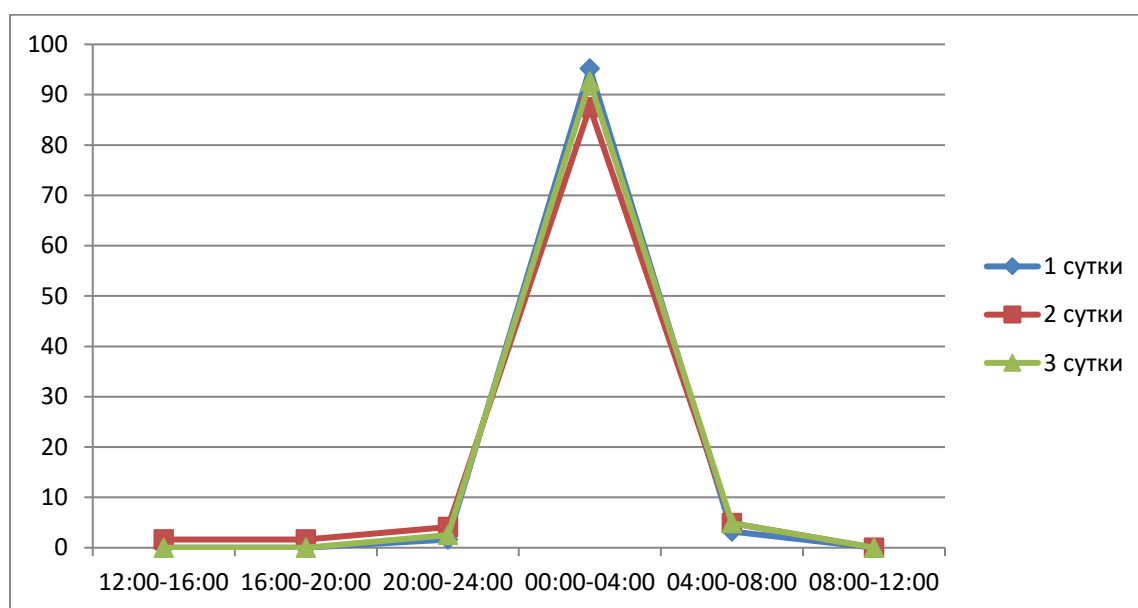


Рисунок 4-Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациентов мужского пола (в%) в течение первых трех суток послеоперационного периода.

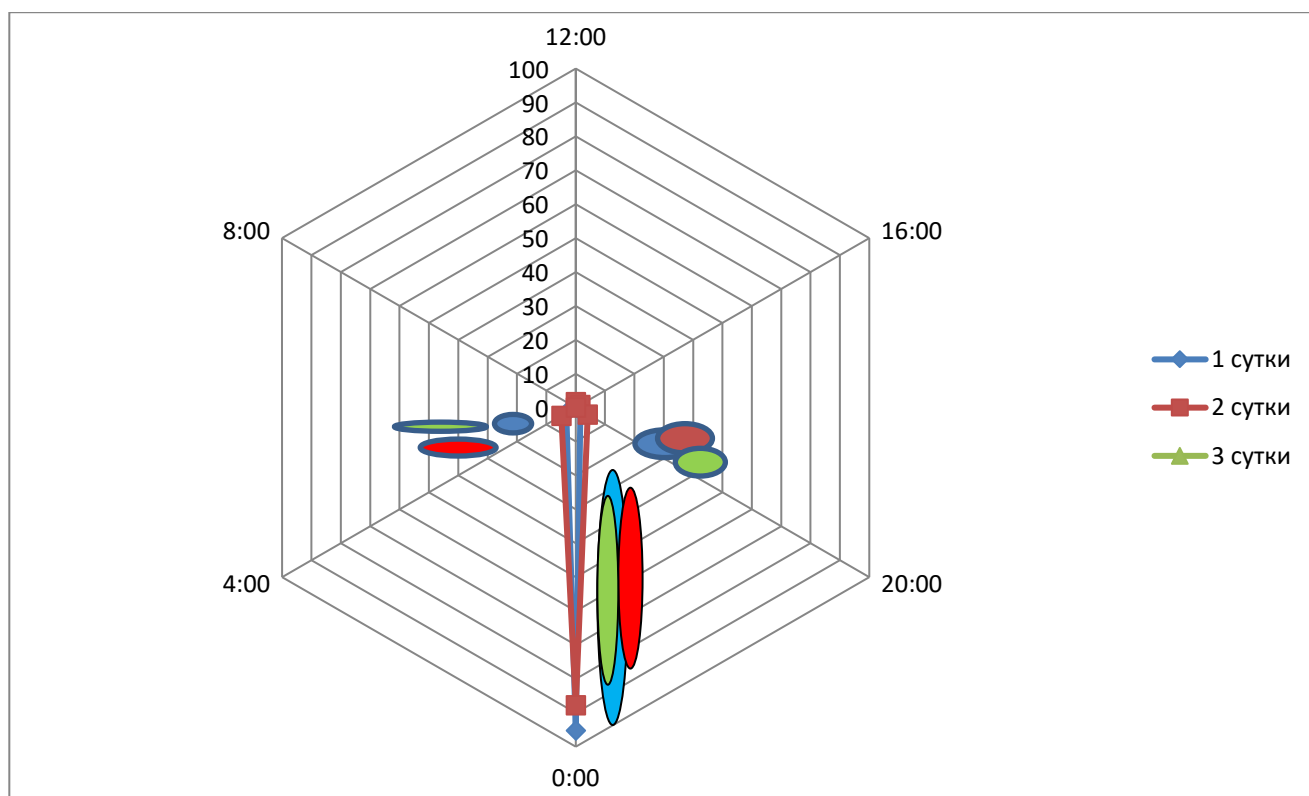


Рисунок 5-Косайнор анализ биологического ритма обезболивания пациентов в первые трое суток послеоперационного периода

3.1.1.2. Почасовое обезболивание пациентов женского пола

Провели анализ времени возникновения болевого синдрома у 68-пациентов женского пола в послеоперационном периоде.

Таблица 15-Почасовое обезболивание пациентов женского пола в первые сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00 - 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	-	-	63	5	-	68
Относительное количество в %	-	-	-	92,6	7,4%	-	100

Как видно из данных, приведенных в таблице 15, 92,6% женщин отмечали возникновение интенсивной послеоперационной боли в период времени суток между 00:00 и 04:00 часов, а остальные 7,4% женщин – в промежуток времени между 04:00 и 08:00 часами. В остальное время суток интенсивных болей они не отмечали, по шкале ВАШ 3-4 баллов.

В таблице 16 приведены результаты почасового обезболивания пациентов женского пола на вторые сутки после выполнения оперативного вмешательства.

В обезболивании нуждались все 68 обследуемых лиц.

Таблица 16-Почасовое обезболивание пациентов женского пола на вторые сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00 - 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	-	-	64	4	-	68
Относительное количество в %	-	-	-	94,1	5,9	-	100

Из 68 обследуемых 64 или 94,1% женщин сообщали об интенсивной боли в промежутке суток между 00:00 и 04:00 часов, а оставшиеся 4(5,9%) женщин говорили об интенсивной боли (более 6 баллов по шкале ВАШ) между 04:00 и 08:00 часами утра.

О не купирующемся болевом синдроме в течение ближайших двух часов после первого введения опиоидного анальгетика (промедола 2% 1,0 внутримышечно), сообщила 1 пациентка в промежуток времени между 00:00 и 04:00 часов.

На третьи сутки послеоперационного периода в обезболивании наркотическими анальгетиками не требовали 7 пациенток или 10,3%. У оставшихся 61 пациенток интенсивные боли регистрировались в период между 00:00 и 04:00 часов – 58 женщин или 95,1% от общего количества. У 3 пациенток (4,9%) боли появились между 04:00 и 08:00 утра (таблица 17).

Таблица 17-Почасовое обезболивание пациентов женского пола на третьи сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00 - 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	-	-	58	3	-	61
Относительное количество в %	-	-	-	95,1	4,9	-	100

в остальное время суток интенсивного болевого синдрома у женщин не регистрировалось, по шкале ВАШ менее 5 баллов

Повторных назначений опиатов ни одной пациентке не потребовалось.

Данные по всем трем дням послеоперационного наблюдения приведены на рисунке 6 и 7

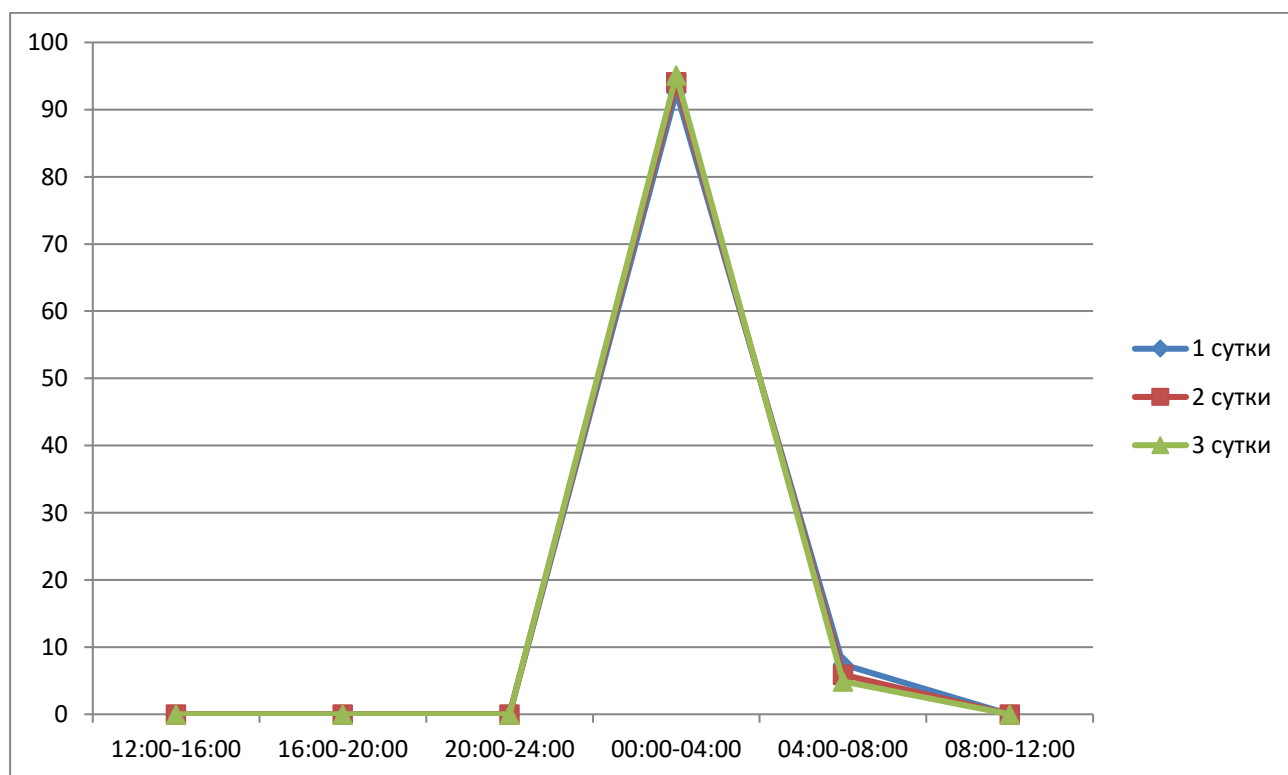


Рисунок 6-Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациенток женского пола (в%) в течение первых трех суток послеоперационного периода

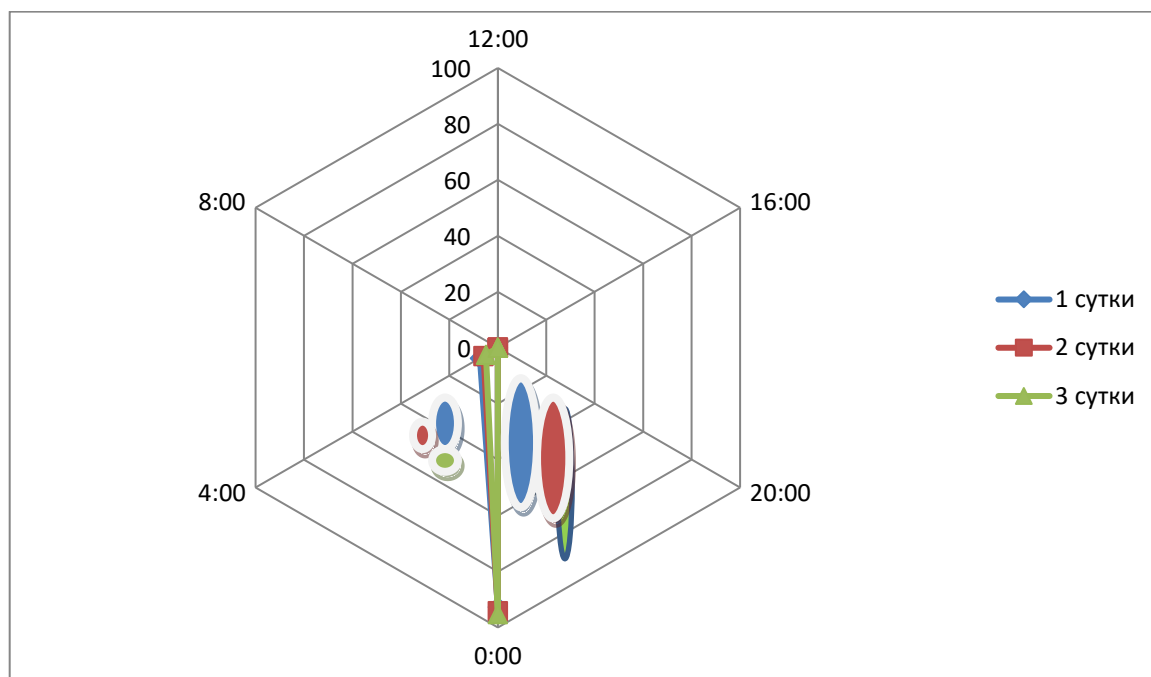


Рисунок 7- Косайнор анализ структуры суточных биоритмов обезболивания пациентов женского пола в течение первых трех суток послеоперационного периода

Видно, что у 95,1 % женщин нуждалось в обезболивании в промежуток времени между 00:00 и 04:00 часов. Остальная часть женщин (4,9%) – в промежуток времени между 04:00 и 08:00 часов.

В повторных назначениях опиатных анальгетиков на 2-е сутки послеоперационного периода нуждались 8 пациентов мужского пола (6,5% от общего количества обследуемых) и 1 пациент женского пола (1,5%). На 3-и сутки послеоперационного периода повторное введение анальгетика потребовалось 6 мужчинам (4,9%). Женщинам повторного назначения раствора промедола не требовалось

Резюме к главе 3.1.1. Проведенный сравнительный анализ показал, что как у мужчин, так и у женщин (95,1%) пик возникновения интенсивного послеоперационного болевого синдрома приходится в промежуток времени от 00:00 до 04:00 часов. У некоторых пациентов как мужского, так и женского пола (от 3,2% до 7,4%) ощущение интенсивной боли приходится на период между 04:00 и 08:00 часов. У больных женского пола в остальное время суток

интенсивных болей не отмечались. У отдельных пациентов мужского пола боль может возникать в период времени между 12:00 и 16:00 часами (1,6%), 16:00 и 20:00 часами (1,6%) и 20:00 и 24:00 часами (4,1%) то есть более гетерогенна, чем у пациенток. Также следует отметить, что 10,3% пациенток женского пола на третьи сутки вообще не жаловались на интенсивные боли и, соответственно, не нуждались в обезболивании. Среди пациентов мужского пола на третьи сутки не нуждались в обезболивании лишь 0,8% от общего количества наблюдаемых. Также мужчинам чаще требовалось повторное назначение опиатов в связи с продолжающимся болевым синдромом, чем женщинам. Все это укладывается в литературные данные о том, что женщины в 2,7 раза чаще, чем мужчины, испытывают страх перед оперативным вмешательством, но послеоперационный болевой синдром у них выражен менее интенсивно [Шень Н.П. с соавт., 2010]. Не исключено, что это может быть связано с повышенным содержанием прогестерона в крови женщин, так как еще Ганс Селье в своих классических исследованиях по стрессу указывал, что глюкокортикоиды и прогестерон обладают анальгетическими и гипнотическими свойствами. Введение больших доз этих гормонов вызывало у крыс глубокий сон и Ганс Селье назвал это состояние как истинный гормональный наркоз [Селье Г. 1970, 1972].

3.1.2. Почасовое обезбоживание пациентов в послеоперационном периоде в зависимости от возраста

Возрастной состав обследованных пациентов представлен в таблице 18. Пациенты условно разделены нами на 3 возрастные группы.

Таблица 18-Возрастной состав обследованных пациентов

Возраст	Количество пациентов	% от общего количества пациентов
27-37 лет	66	34,6
38-47 лет	53	27,7
48-60 лет	73	37,8
Итого	191	100

3.1.2.1. Почасовое обезболивание пациентов в возрасте 27-37 лет

Полученные результаты о почасовом обезболивании пациентов в возрасте 27-37 лет в первые сутки послеоперационного периода сведены в таблице 18.

Таблица 19-Почасовое обезболивание пациентов 27-37 лет в первые сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00- 16:00	16:00- 20:00	20:00- 24:00	00:00- 04:00	04:00- 08:00	08:00- 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	-	-	63	3	-	66
Относительное количество в %	-	-	-	95,4	4,6	-	100

Из данных, приведенных в таблице 19, видно, что 95,4% пациентов жаловались на интенсивный послеоперационный болевой синдром в промежуток времени от 00:00 до 04:00 часов. И только 4,6% пациентов предъявляли жалобы на болевой синдром свыше 6 баллов по шкале ВАШ в промежуток времени от 04:00 до 08:00 часов.

Результаты наблюдений о почасовом обезболивании пациентов данной возрастной группы на вторые сутки послеоперационного периода сведены в таблице 20.

Таблица 20-Почасовое обезболивание пациентов 27-37 лет на вторые сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00 - 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	-	1	63	3	-	66
Относительное количество в %	-	-	1,5	93,9	4,6	-	100

Получено, что основная масса пациентов данной возрастной группы (93,9%) отмечала интенсивный болевой синдром в период времени с 00:00 до 04:00. Далее, по убывающей – болевой синдром возникал у 4,6% пациентов в промежуток времени между 04:00 и 08:00 и у 1,5% пациентов – во временной промежуток между 20:00 и 24:00 часов.

Повторное назначение промедола 2% 1,0 мл внутримышечно потребовалось двум пациентам (2%) в период между 00:00 и 04:00 часов.

Данные о почасовом появлении интенсивных болей у пациентов возрастной группы 27-37 лет на третьи сутки после выполнения оперативных вмешательств приведены в таблице 21.

Таблица 21-Почасовое обезболивание пациентов 27-37 лет на третьи сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00 - 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	-	1	62	2	-	65
Относительное количество в %	-	-	1,5	95,5	3,0	-	100

На протяжении третьих суток послеоперационного периода интенсивных послеоперационных болей не было у одного из пациентов, что составило 1,5% от общего числа обследуемых лиц.

Как видно из результатов, представленных в таблице 21, у основной массы пациентов данной возрастной группы (95,5%) интенсивный болевой синдром возникал в промежуток времени с 00:00 до 04:00 часов. У 3,0 % пациентов болевой синдром проявлялся в промежуток времени между 04:00 и 08:00 часов. Лишь у одного больного (1,5%) интенсивный болевой синдром возник в интервале от 20:00 до 24:00 часов.

Повторное назначение опиоидного анальгетика промедола 2% 1,0мл внутримышечно потребовалось на третьи сутки двум пациентам (3,1%) в период времени между 00:00 и 04:00 часов.

Таким образом, послеоперационный болевой синдром в возрастной группе 27-37 лет регистрировался в 95,5% случаев в промежуток времени от 00:00 до 04:00 часов. Второй «пик» приходился на временной промежуток между 04:00 и 08:00 часов, и составило 3% от общего числа пациентов что отражено на рисунке 8.

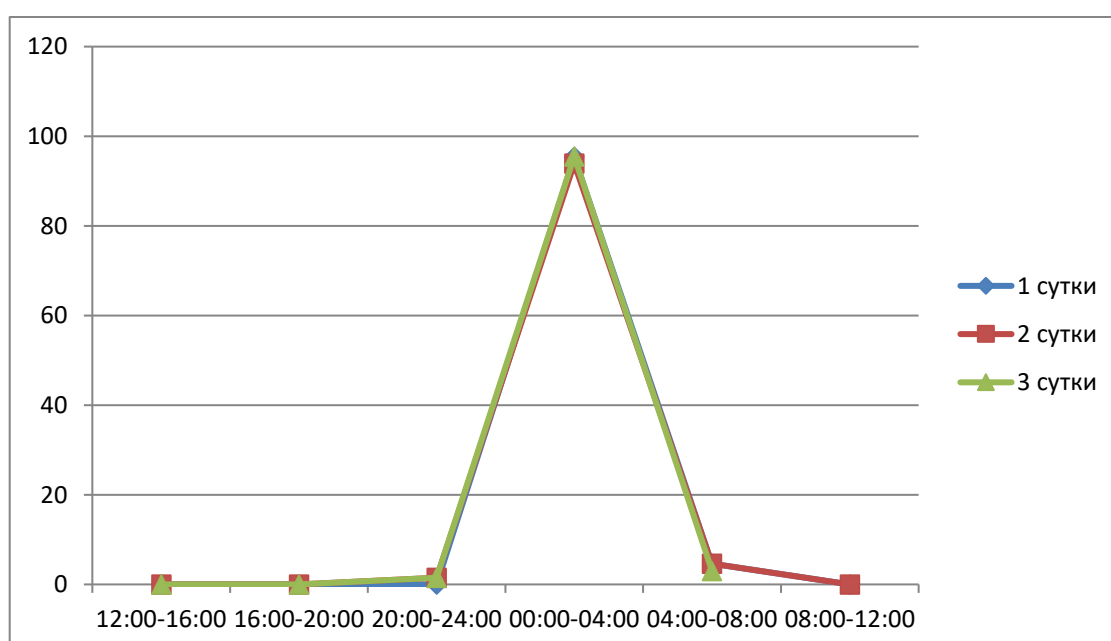


Рисунок 8-Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациентов в возрасте 27-37 лет (в %) в течение первых трех суток послеоперационного периода

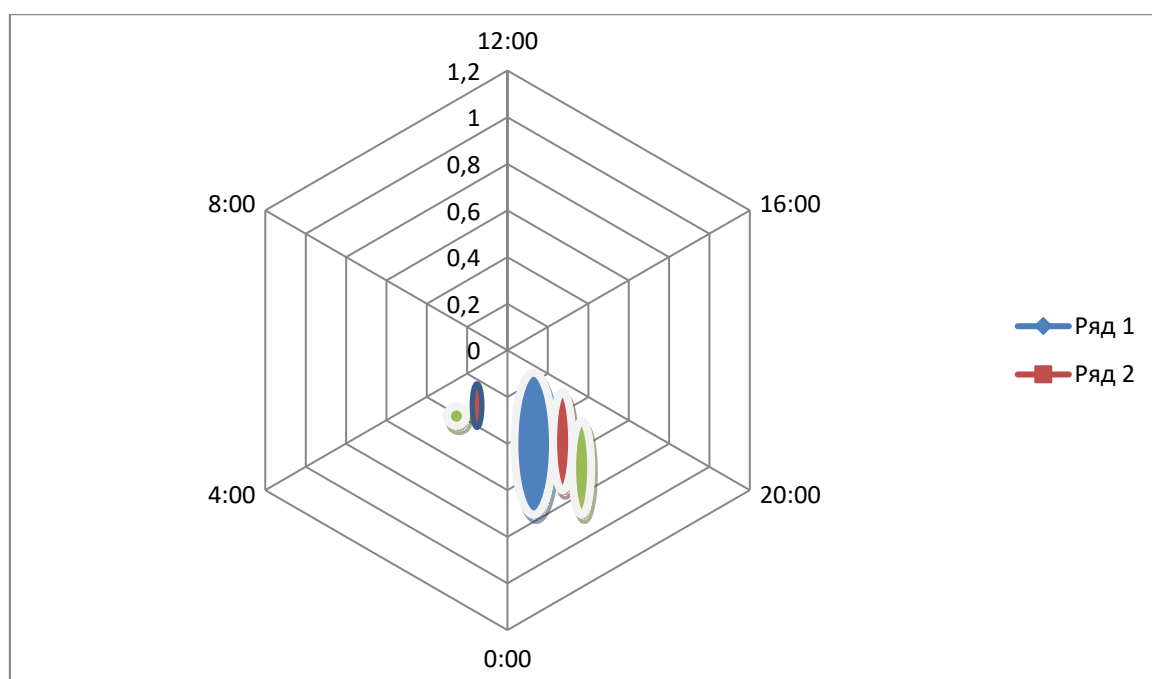


Рисунок 9-Косайнор анализ структуры суточных биоритмов обезбоживания пациентов у пациентов в возрасте 27-37 лет в течение первых трех суток послеоперационного периода

3.1.2.2. Почасовое обезбоживание пациентов в возрасте 38-47 лет

Результаты почасового обезбоживания у пациентов среднего возраста в течение первых суток послеоперационного периода сведены в таблице 22.

Таблица 22-Почасовое обезбоживание пациентов 38-47 лет в первые сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00 - 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	-	-	51	2	-	53
Относительное количество в %	-	-	-	96,2	3,8	-	100

У большинства пациентов (96,2%) интенсивный болевой синдром возникал в промежуток между 00:04 и 04:00 часов. Только у двух пациентов (3,8%) интенсивная боль регистрировалась в период с 04:00 до 08:00 часов. Повторного назначения опиатов (промедол 2% 1,0 мл внутримышечно) в связи с не купирующимся болевым синдромом в первые сутки послеоперационного периода не понадобилось.

Данные почасового возникновения послеоперационного болевого синдрома у пациентов данной возрастной группы на вторые сутки послеоперационного периода приведены в таблице 23.

Таблица 23-Почасовое обезболивание пациентов 38-47 лет на вторые сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00- 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00 - 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	-	1	49	2	-	52
Относительное количество в %	-	-	1,9	94,3	3,8	-	100

На послеоперационные боли в течение суток не жаловался один пациент из данной возрастной группы.

У 94,3% пациентов среднего возраста интенсивный послеоперационный болевой синдром возникал в ночные часы – с 00:00 до 04:00 часов. У 2 пациентов (3,8%) болевой синдром возникал и требовал обезболивания между 04:00 и 08:00 часов. И у одного пациента (1,9%) болевой синдром регистрировался в поздние вечерние часы – с 20:00 до 24:00 часов.

В повторном назначении опиоидного анальгетика (промедола 2% 1,0 мл внутримышечно) в связи с не купируемой в течение 2-3 часов болью понадобилось 2 пациентам (3%) в период с 00:00 до 04:00 часов и 1 пациент (1,5%) в период времени с 04:00 до 08:00 часов.

Результаты исследования почасового возникновения интенсивного болевого синдрома и, соответственно, проведения обезболивания опиоидными анальгетиками в данной возрастной группе сведены в таблице 24.

Таблица 24-Почасовое обезболивание пациентов 38-47 лет на третьи сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00 - 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	-	-	51	1	-	52
Относительное количество в %	-	-	-	98,1	1,9	-	100

Один пациент данной возрастной группы на третьи сутки послеоперационного периода не предъявлял жалоб на интенсивные боли и, соответственно, ему не назначались опиоидные анальгетики.

Практически у всех пациентов средней возрастной группы (98,1%) интенсивный послеоперационный синдром возникал в ночные часы – с 00:00 до 04:00 часов и только у одного пациента болевой синдром регистрировался в промежуток с 04:00 до 08:00 часов.

Повторное назначение опиоидного анальгетика (промедола 2% 1,0 мл внутримышечно) понадобилось трем пациентам (5,8%) с 00:00 до 04:00 часов.

Таким образом, у основной массы пациентов (98,1%) средней возрастной группы интенсивный послеоперационный болевой синдром на протяжении трех суток наблюдения возникал в ночной период времени, то есть с 00:00 до 04:00 часов и у отдельных пациентов (1,9%) в поздние вечерние (20:00 до 24:00) или ранние утренние (04:00 до 08:00) часы, что отражено на рисунке 10.

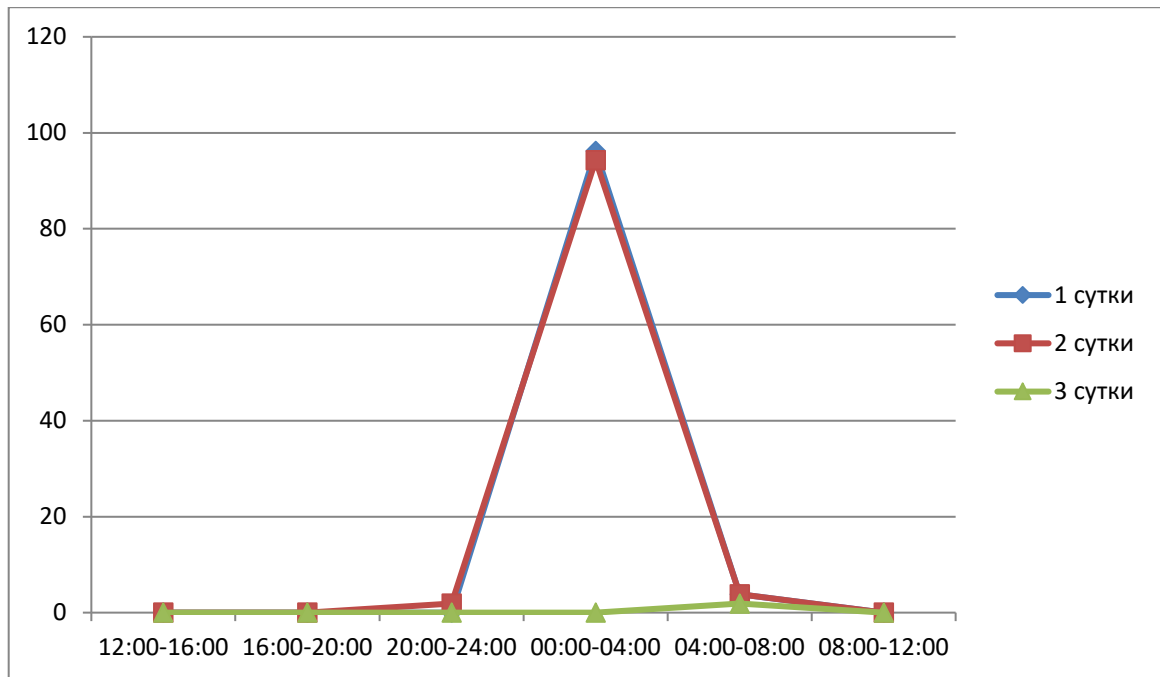


Рисунок 10- Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациентов в возрасте 38-47 лет (в%) в течение первых трех суток послеоперационного периода

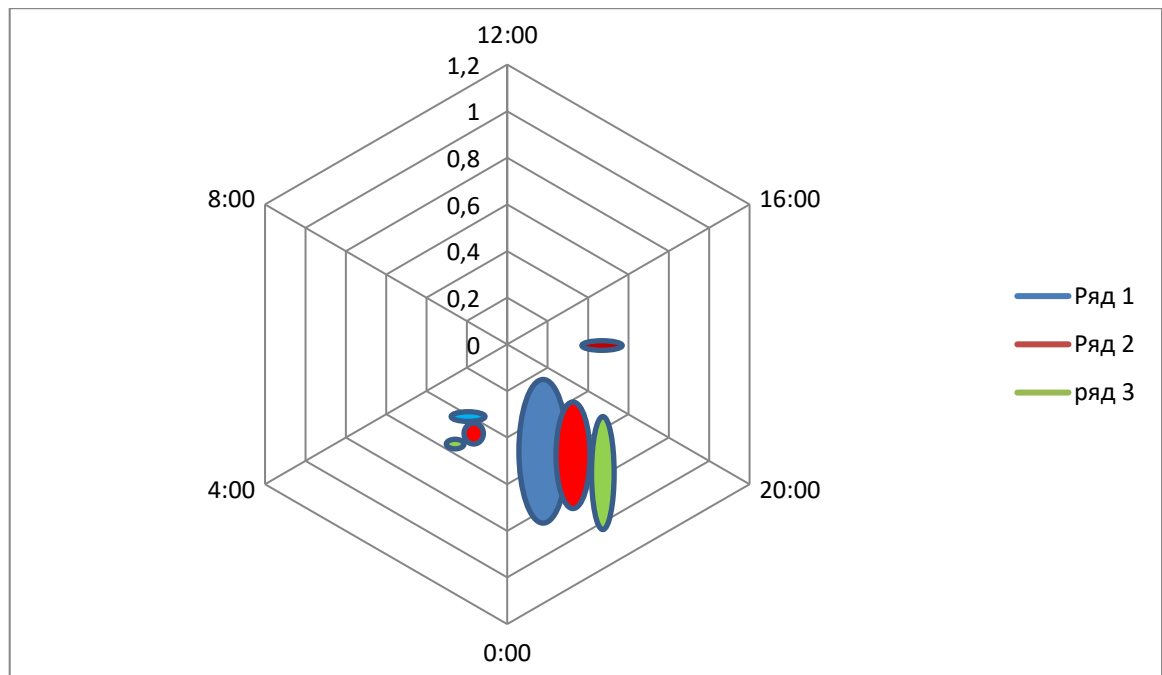


Рисунок 11- Косайнор анализ структуры суточных биоритмов обезболивания у пациентов в возрасте 38-47 лет в течение первых трех суток послеоперационного периода

3.1.2.3. Почасовое обезболивание в возрасте 48-60 лет

Время возникновения интенсивного болевого синдрома (свыше 6 баллов по шкале ВАШ) у пациентов старшей возрастной группы в первые сутки послеоперационного периода представлено в таблице 25.

Таблица 25-Почасовое обезболивание пациентов 48-60 лет в первые сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00 - 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	-	-	71	2	-	73
Относительное количество в %	-	-	-	97,3	2,7	-	100

У подавляющего числа пациентов старшей возрастной группы (97,3%) интенсивный послеоперационный болевой синдром в первые послеоперационные сутки возник в промежуток времени между 00:00 и 04:00 часов. Только у 2 пациентов интенсивный болевой синдром регистрировался во временной промежуток между 04:00 и 08:00 часов.

В повторном назначении опиоидного анальгетика (промедола 2% 1,0 мл внутримышечно) нуждались 2 пациента или 2,7% от общего количества.

На вторые сутки послеоперационного периода почасовое появление интенсивного болевого синдрома отражено в данных, представленных в таблице 26.

Таблица 26-Почасовое обезболивание пациентов 48-60 лет на вторые сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00- 16:00	16:00- 20:00	20:00- 24:00	00:00- 04:00	04:00- 08:00	08:00- 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	-	2	66	3	-	71
Относитель ное количество в %	-	-	2,8	93,0	4,2	-	100

Интенсивный болевой синдром на вторые сутки послеоперационного периода отсутствовал у 2 пациентов (2,7% от общего количества обследованных в данной группе) старшей возрастной группы.

У большинства пациентов данной возрастной группы (93,0%) интенсивный болевой синдром на вторые сутки регистрировался в промежуток времени с 00:00 до 04:00 часов. У 3 пациентов (4,2%) послеоперационный болевой синдром отмечался в ранние утренние часы – с 04:00 до 08:00 часов и у 2 пациентов - в поздние вечерние часы – с 20:00 до 24:00 часов.

В повторном обезболивании наркотическими анальгетиками (промедол 2% 1,0 мл внутримышечно) нуждались 8 пациентов (11,3%) в период с 00:00 до 04:00 часов и с 04:00 до 08:00 часов.

На третьи сутки распределение по часам возникновения интенсивного болевого синдрома у пациентов старшей возрастной группы отражено в таблице 27.

Таблица 27-Почасовое обезболивание пациентов 48-60 лет на третьи сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00 - 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	-	3	60	4	-	67
Относительное количество в %	-	-	4,5	89,6	6,0	-	100

На третьи сутки послеоперационного периода не нуждалось в обезболивании наркотическими анальгетиками в течение суток 6 пациентов старшей возрастной группы, что составляло 8,2% от числа всех обследованных в возрасте 48-60 лет.

У 89,6% пациентов старшей возрастной группы появление интенсивного болевого синдрома возникало в промежуток времени между 00:00 и 04:00 часами. У 6,0% больных интенсивный болевой синдром регистрировался в ранние утренние часы – между 04:00 и 08:00 часами, а у 4,5% пациентов – в поздние вечерние часы, то есть между 20:00 и 24:00 часами.

В повторном обезболивании наркотическими анальгетиками (промедола 2% 1,0 мл внутримышечно) в данной возрастной группе на третьи сутки нуждались 4 пациента или 6,0% от общего количества.

Графическое представление времени возникновения интенсивного болевого синдрома у пациентов старшей возрастной группы в течение трех суток послеоперационного периода представлено на рисунке 12 и 13.

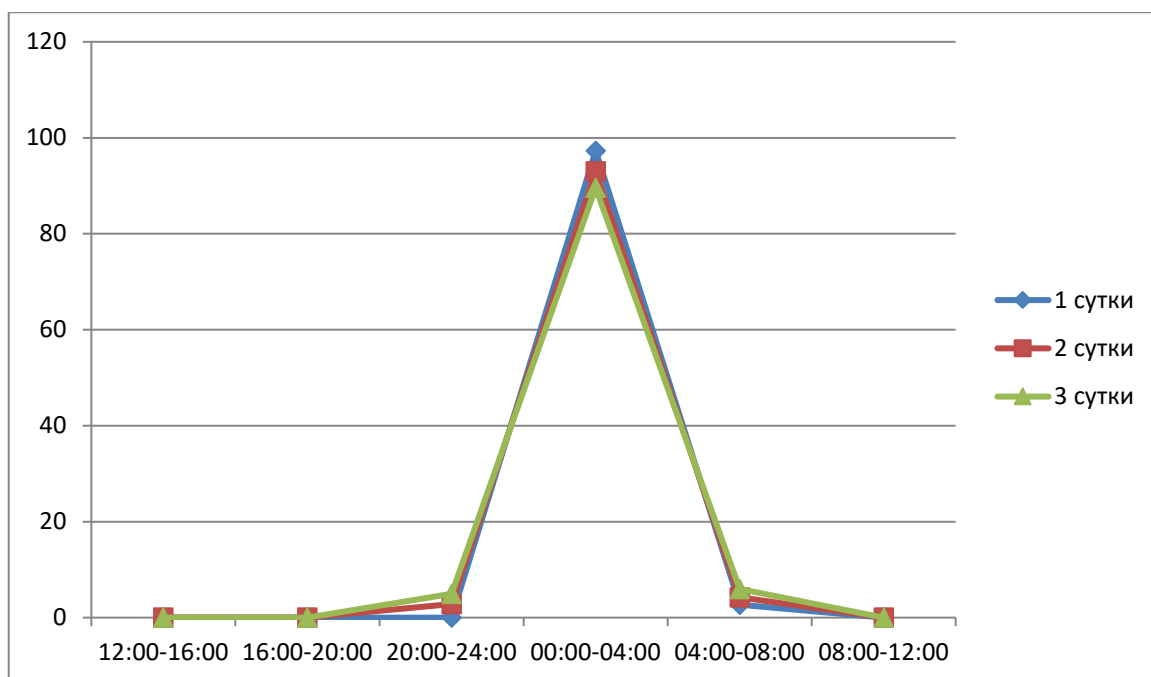


Рисунок 12-Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациентов в возрасте 48-60 лет (в %) в течение первых трех суток послеоперационного периода

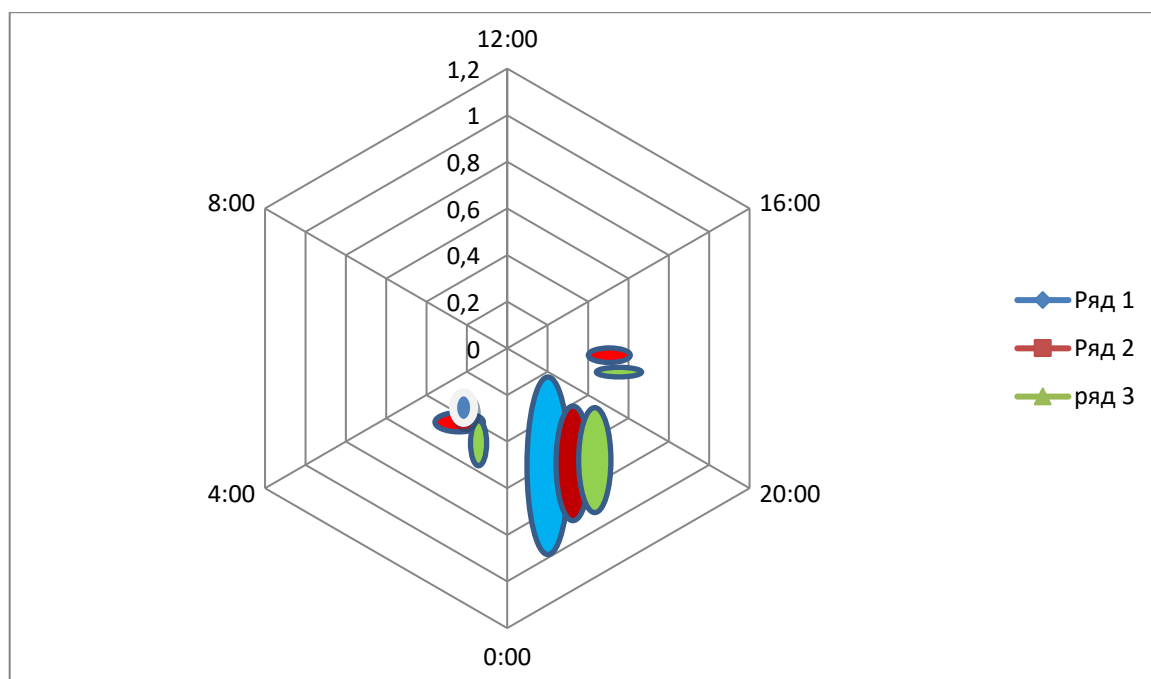


Рисунок 13 - Косайнор анализ структуры суточных биоритмов обезболивания у пациентов в возрасте 48-60 лет в течение первых трех суток послеоперационного периода

Из рисунков 12 и 13 видно, что основной пик возникновения интенсивной послеоперационной боли у пациентов старшей возрастной группы на протяжении всех трех суток наблюдения приходится на период времени с 00:00 до 04:00 часов. У пациентов возрастной группы 48-60 лет также имеется еще два, хотя и незначительных, пика – в период времени с 20:00 до 24:00 и с 04:00 до 08:00 часов. У пациентов других возрастных групп вторые пики возникновения болевого синдрома практически отсутствуют, что наглядно видно из графика (рисунок 14), на котором приведены сроки возникновения болевого синдрома у пациентов молодой, средней и старшей возрастных групп на третьи сутки послеоперационного периода. Аналогичные данные схематически дает изображение косайнор анализа суточных биологических ритмов обезболивания у пациентов различных возрастных групп на третьи сутки послеоперационного периода (Рисунок 14).

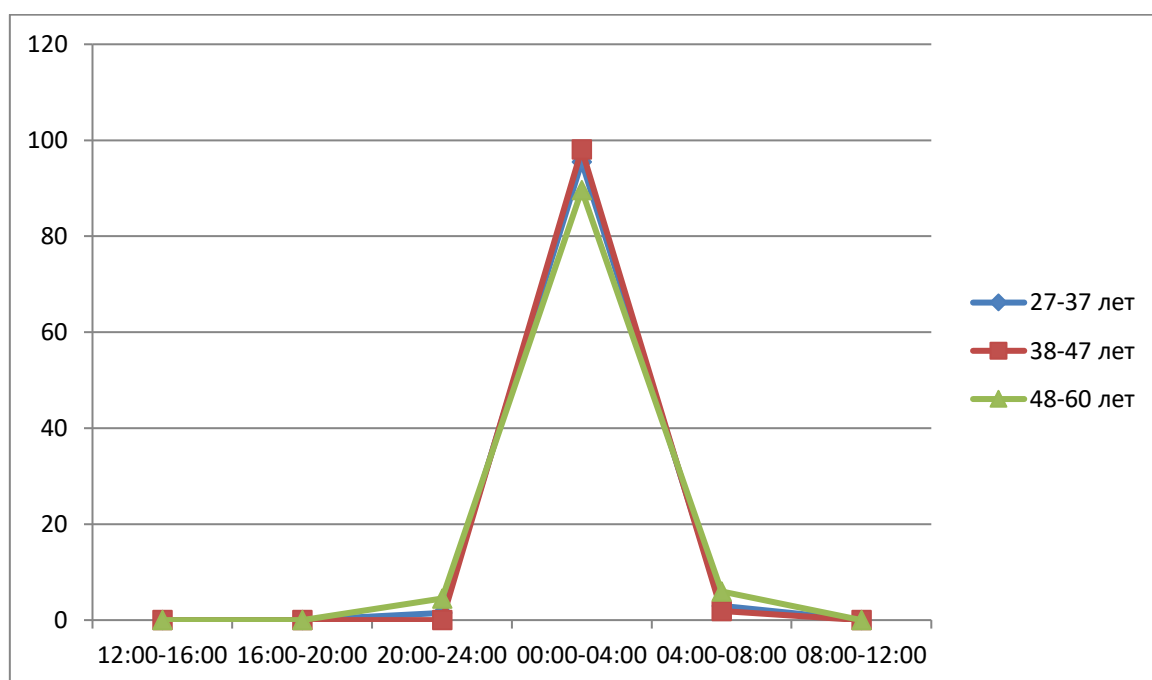


Рисунок 14–Сравнительные данные почасового возникновения интенсивного болевого синдрома у пациентов различных возрастных групп на третьи сутки послеоперационного периода (в %)

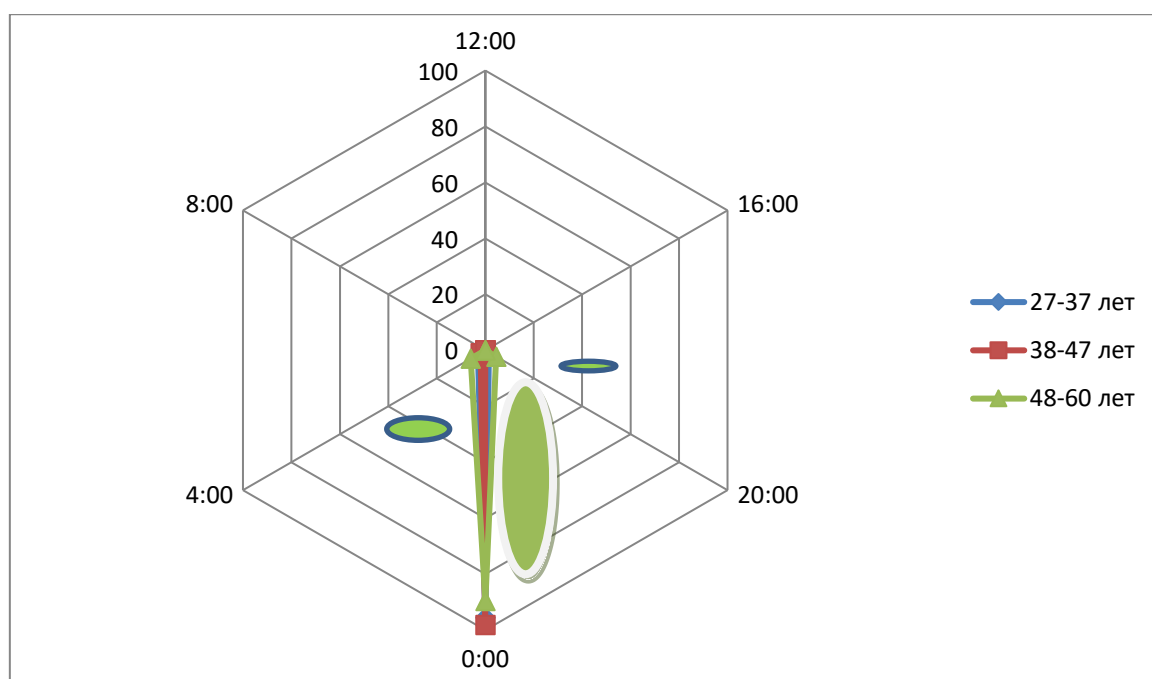


Рисунок 15-Косайнор анализ структуры суточных биоритмов обезболивания у трех возрастных групп на третьи сутки послеоперационного периода

Также следует отметить особенность течения болевого синдрома у лиц разных возрастных групп. Чем старше возраст, тем хуже купируется болевой синдром, что требует повторного назначения опиоидного анальгетика, что представлено в таблице 28 и на рисунке 16.

Таблица 28-Частота повторного введения опиоидного анальгетика лицам различных возрастных групп в послеоперационном периоде (в % от числа пациентов в каждой группе)

Сутки послеоперационного периода	27-37 лет	38-47 лет	48-60 лет
1 сутки	0	0	2,7
2 сутки	3,0	3,8	11,3
3 сутки	3,1	5,8	6,0
ИТОГО %	6,1	9,6	20,0
		P>0,05	P<0,05

Примечание :<P> 0,05 по отношению к группе возраста 27-37 лет

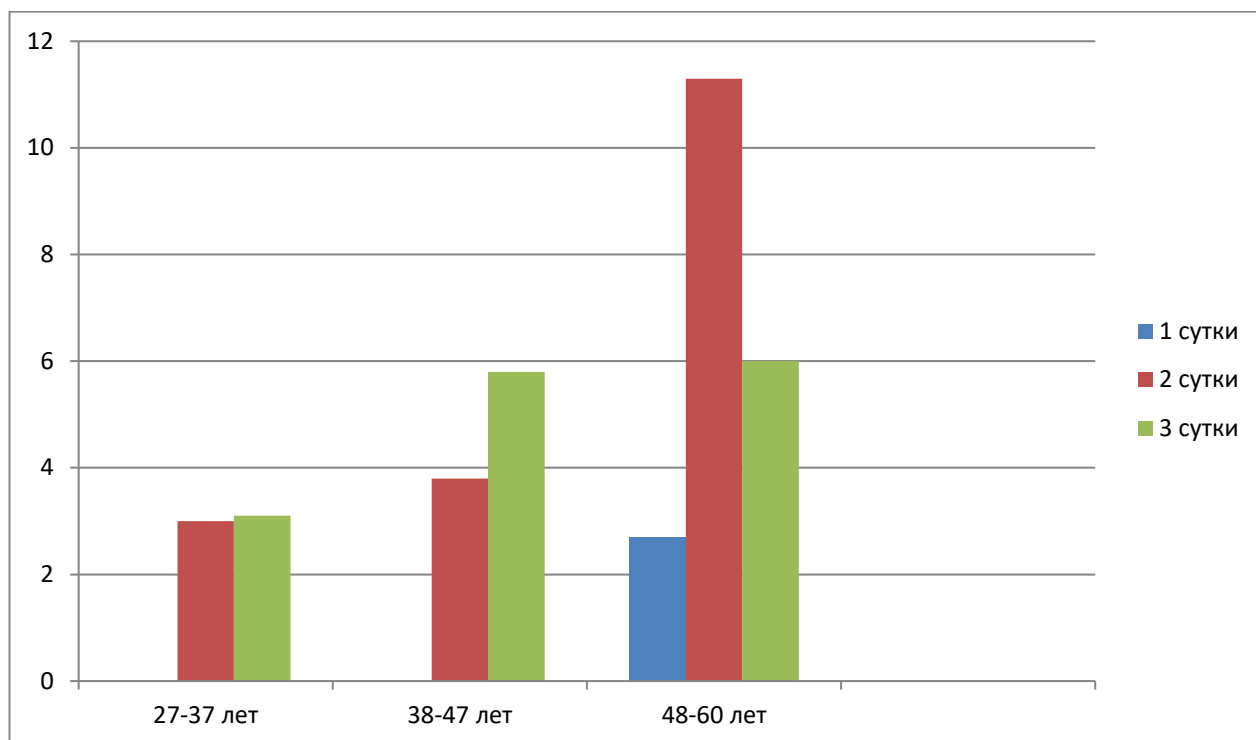


Рисунок 16-Частота повторного введения опиоидного анальгетика лицам различных возрастных групп в послеоперационном периоде (в% от числа пациентов в каждой группе)

Проведены расчеты по четырехпольной таблице сопряженных признаков между частотой повторного введения опиоидов в группе лиц возраста 27-37 лет (таблица 29)и возраста 38-47 лет и 48-60 лет (таблица 30).

Таблица 29-Расчет между частотой повторного назначения опиоидов в группе пациентов возраста 27-37 лет и 38-47 лет

Наименование параметра статистики	Результат
Частота в основной группе, ЧОГ	9,60%
Частота в контрольной группе, ЧКГ	6,10%
Стандартная ошибка ЧОГ, с.о. (ЧОГ)	2,70
Стандартная ошибка ЧКГ, с.о. (ЧКГ)	2,19
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧОГ	14,89 4,31
Пределы 95%доверительного интервала (ДИ)	10,39

для ЧКГ	1,81
Относительный риск, ОР	1,57
Атрибьютивный риск, АР	3,50
Стандартная ошибка АР	3,48
Пределы 95% для АР	15,68 8,68
P>0,05	

Таблица 30- Частота повторного назначения опиоидов в группе пациентов возраста 38-47 лет и 48-60 лет

Наименование параметра статистики	Результат
Частота в основной группе, ЧОГ	20,00%
Частота в контрольной группе, ЧКГ	6,10%
Стандартная ошибка ЧОГ, с.о. (ЧОГ)	3,39
Стандартная ошибка ЧКГ, с.о. (ЧКГ)	2,02
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧОГ	26,64 13,36
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧКГ	10,06 2,14
Относительный риск, ОР	3,28
Атрибьютивный риск, АР	13,90
Стандартная ошибка АР	3,95
Пределы 95% для АР	21,64 6,16
P<0,05	

Как видно из данных, приведенных в таблицах 28, 29 и 30, в группе пожилых пациентов статистически достоверно возрастает частота повторного назначения опиоидных анальгетиков с целью купирования послеоперационного болевого синдрома.

Резюме к главе 3.1.2. В группе пожилых пациентов появление послеоперационного болевого синдрома как бы растягивается с поздних вечерних (20:00 до 24:00) и до ранних утренних часов (04:00 до 08:00), хотя у 92,3% пик, как и у пациентов более молодых групп, приходится в промежутке времени с 00:00 до 04:00 часов. Также в группе пожилых пациентов (48-60 лет) возрастает частота необходимости повторного введения опиоидных анальгетиков (промедол 2% 1,0 мл внутримышечно) для купирования послеоперационного болевого синдрома. Из литературы известно, что пожилые люди меньше волнуются перед операцией, но послеоперационный болевой синдром у них купируется более медленнее [Шень Н.П. с соавт., 2010].

3.1.3. Почасовое обезболивание пациентов в послеоперационном периоде в зависимости от вида оперативного вмешательства

Провели изучение почасового появления интенсивных болей у 115 пациентов с полостными оперативными вмешательствами (торакотомия, гемиколэктомия, панкреатодуоденальная резекция) и у 76 пациентов с операциями на крупных суставах (артропластика тазобедренного сустава, артропластика коленного сустава).

3.1.3.1. Почасовое обезболивание в послеоперационном периоде после выполнения полостных оперативных вмешательств

Результаты анализа почасового появления интенсивного болевого синдрома у пациентов в первые сутки после выполнения полостных оперативных вмешательств приведены в таблице 31.

Таблица 31- Почасовое обезболивание пациентов в первые сутки после выполнения полостных плановых оперативных вмешательств

Пациенты	12:00 - 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	04:00 - 08:00	08:00 - 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	-	4	110	1	-	115
Относительное количество в %	-	-	3,5	95,7	0,9	-	100

В основном (95,7% пациентов) интенсивный болевой синдром, требующий обезболивания наркотическими анальгетиками в первые сутки возникал во временной промежуток с 00:00 до 04:00 часов. У 3,5% больных интенсивный болевой синдром проявлялся в поздние вечерние часы – с 20:00 до 24:00 и у одного пациента (0,9%) – в период с 04:00 до 08:00 утра, при этом интенсивный болевой синдром по шкале ВАШ 6 и более баллов.

Повторное обезболивание наркотическими анальгетиками (промедол 2% 1,0 мл, внутримышечно) в промежуток с 00:00 до 04:00 требовалось 2 больным (1,8% от общего количества).

Данные о появлении интенсивного болевого синдрома 6 баллов по шкале ВАШ на вторые сутки послеоперационного периода приведены в таблице 32.

Таблица 32-Почасовое обезболивание пациентов на вторые сутки после выполнения полостных плановых оперативных вмешательств

Пациенты	12:00- 16:00	16:00- 20:00	20:00- 24:00	00:00- 04:00	04:00- 08:00	08:00- 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	2	2	4	106	1	-	115
Относительное количество в %	1,7	1,7	3,4	92,2	0,9	-	100
Шкала –ВАШ	5	5	6	6	5		

У большинства пациентов (92,2%) интенсивные послеоперационные боли возникали в промежуток времени между 00:00 04:00 часов ночи, у 3,4% - в промежуток между 20:00 и 24:00 часов. У двух пациентов (1,7%) боли возникали как в дневные (с 12:00 до 16:00), так и ранние вечерние (16:00 до 20:00) часы. У одного пациента боли возникли в ранние утренние часы (с 04:00 до 08:00).

Повторное обезболивание наркотическими анальгетиками было необходимо 8 пациентам (7,0%) в периоды времени: 20:00 – 24:00 – 2 человека; 00:00-04:00 – 6 человек.

Результаты анализа появления интенсивных послеоперационных болей у пациентов на третьи сутки после выполнения плановых полостных оперативных вмешательств сведены в таблице 33.

Таблица 33-Почасовое обезболивание пациентов на третьи сутки после выполнения полостных плановых оперативных вмешательств

Пациенты	12:00- 16:00	16:00- 20:00	20:00- 24:00	00:00- 04:00	04:00- 08:00	08:00- 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	2	2	109	1	-	114
Относительное количество в %	-	1,8	1,8	95,6	0,9	-	100

Интенсивные послеоперационные боли в данной группе больных на третьи сутки отсутствовали у 1 пациента (0,9% от общего количества).

У подавляющего числа пациентов данной группы (97,3%) на третьи сутки интенсивный послеоперационный болевой синдром возникал в ночные часы – с 00:00 до 00:04. У двух пациентов (1,8%) болевой синдром возник в поздние вечерние часы (20:00-24:00) и у одного пациента – в ранние утренние часы – с 04:00 до 08:00.

В повторном обезболивании наркотическими анальгетиками нуждалось 4 человека (3,5% от общего количества пациентов) в промежуток времени с 00:00 до 04:00 часов.

Таким образом, основная масса (95,6%) пациентов после выполнения плановых полостных оперативных вмешательств нуждалась в обезболивании в связи с появлением интенсивного болевого синдрома в период с 00:00 до 04:00 часов. Но, у ряда пациентов в течение трех суток наблюдения болевой синдром регистрировался и в другие промежутки времени – с 16:00 до 24:00 часов (рисунок 17).

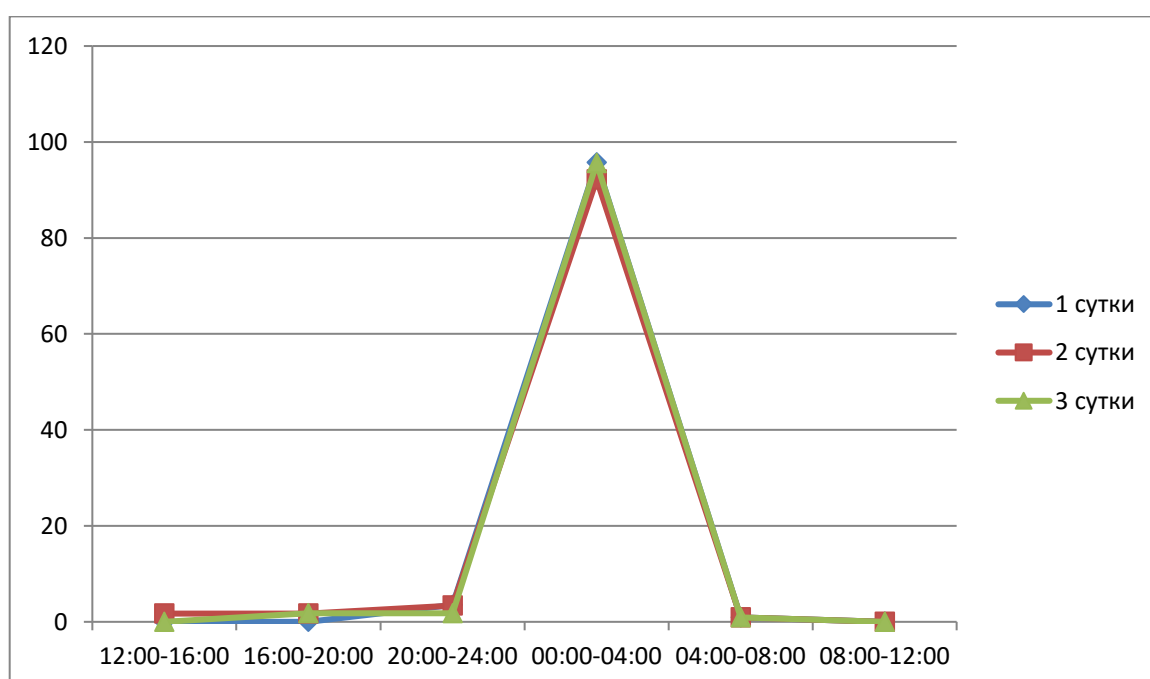


Рисунок 17-Сравнительные данные почасового возникновения интенсивного болевого синдрома у пациентов после выполнения полостных оперативных вмешательств в течение трех суток послеоперационного периода (в %)

Ни у одного из наблюдаемых пациентов возникновения интенсивного болевого синдрома не отмечалось в утренние часы, то есть с 08:00 до 12:00.

3.1.3.2. Почасовое обезболиванием в послеоперационном периоде после выполнения суставных оперативных вмешательств

Результаты анализа почасового появления интенсивного болевого синдрома у пациентов в первые сутки после выполнения оперативных вмешательств по замене крупных суставов приведены в таблице 34.

Таблица 34-Почасовое обезболивание пациентов в первые сутки после выполнения операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов

Пациенты	12:00-16:00	16:00-20:00	20:00-24:00	00:00-04:00	04:00-08:00	08:00-12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	-	2	65	9	-	76
Относительное количество в %	-	-	2,6	85,6	11,8	-	100

Большинство пациентов (85,6% от общего количества пациентов данной группы) нуждалось в обезболивании (промедол 2% 1,0 мл внутримышечно) в связи с наличием интенсивного болевого синдрома в промежутки времени с 00:00 до 04:00 часов. У 11,8% пациентов послеоперационный болевой синдром возникал в ранние утренние часы, то есть с 04:00 до 08:00 часов. У 2 больных интенсивный болевой синдром отмечался в поздние вечерние часы – с 20:00 до 24:00 часов. Повторное обезболивание опиоидами (промедол 2% 1,0 мл внутримышечно) в связи с рецидивом интенсивного болевого синдрома отмечалось: с 00:00 до 04:00 часов – 2 пациентов и с 04:00 до 08:00 – 1 пациент.

Результаты почасового возникновения интенсивного послеоперационного болевого синдрома и, соответственно, проведения обезболивания, приведены в таблице 35.

Таблица 35 -Почасовое обезболивание пациентов на вторые сутки после выполнения операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов

Пациенты	12:00- 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00 - 04:00	4:00 - 08:00	08:00 - 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	-	1	63	9	-	73
Относительное количество в %	-	-	1,4	86,3	12,3	-	100

На вторые сутки в данной группе пациентов не нуждались в обезболивании в течение суток трое пациентов, что составляет 4,1% от общего количества.

Как и в первые сутки, у пациентов на вторые послеоперационные сутки интенсивный болевой синдром возникал в большинстве случаев (86,3%) в ночные часы – с 00:00 до 04:00 часов. У 12,3% послеоперационный болевой синдром регистрировался в ранние утренние часы – с 04:00 до 08:00 часов. И только у 1 больного интенсивная боль регистрировалась с поздние вечерние часы (20:00 до 24:00).

Повторное обезболивание наркотическими анальгетиками в связи с рецидивом боли провели 1 пациенту (1,4%) в период с 00:00 до 04:00 часов.

На третьи сутки послеоперационного периода почасовое возникновение болевого синдрома и обезболивание сведено в таблице 36.

Таблица 36-Почасовое обезболивание пациентов на третьи сутки после выполнения операций эндопротезирования тазобедренного и коленных суставов

Пациенты	12:00- 16:00	16:00 - 20:00	20:00 - 24:00	00:00- 04:00	04:00- 08:00	08:00- 12:00	ИТОГО
Абсолютное количество	-	1	1	54	9	-	68
Относительное количество в %	-	1,5	1,5	85,6	13,2	-	100

На третьи сутки в данной группе пациентов не нуждались в обезболивании в течение суток пять пациентов, что составляет 7,4% от общего количества.

Как видно из результатов таблицы 36, у большинства пациентов (85,6%) на третьи сутки послеоперационного периода интенсивный болевой синдром отмечался в ночное время суток – с 00:00 до 04:00 часов. У ряда больных (13,2%) болевой синдром регистрировался в ранние утренние часы, то есть с 04:00 до 08:00 часов. По одному пациенту болевой синдром отмечался в период с 16:00 до 20:00 и с 20:00 до 24 часов.

Повторное обезбоживание наркотическими анальгетиками понадобилось 1 пациенту (1,5%) с 00:00 до 04:00 часов.

Таким образом, у пациентов после проведения плановых оперативных вмешательств на крупных суставах нижних конечностей можно отметить две особенности возникновения послеоперационного болевого синдрома, отличающиеся от пациентов, которым проводились полостные плановые оперативные вмешательства. Первая особенность: наличие двух пиков возникновения болевого синдрома: первый (в основной массе – 85-86%) с 00:00 до 04:00 часов и второй (у 12-13% пациентов) – с 04:00 до 08:00 часов, что представлено на рисунке 17. У пациентов после выполнения плановых полостных оперативных вмешательств регистрировался один пик – с 00:00 до 04:00 часов. Сравнительный результат вторых суток графически представлен на рисунке 18.

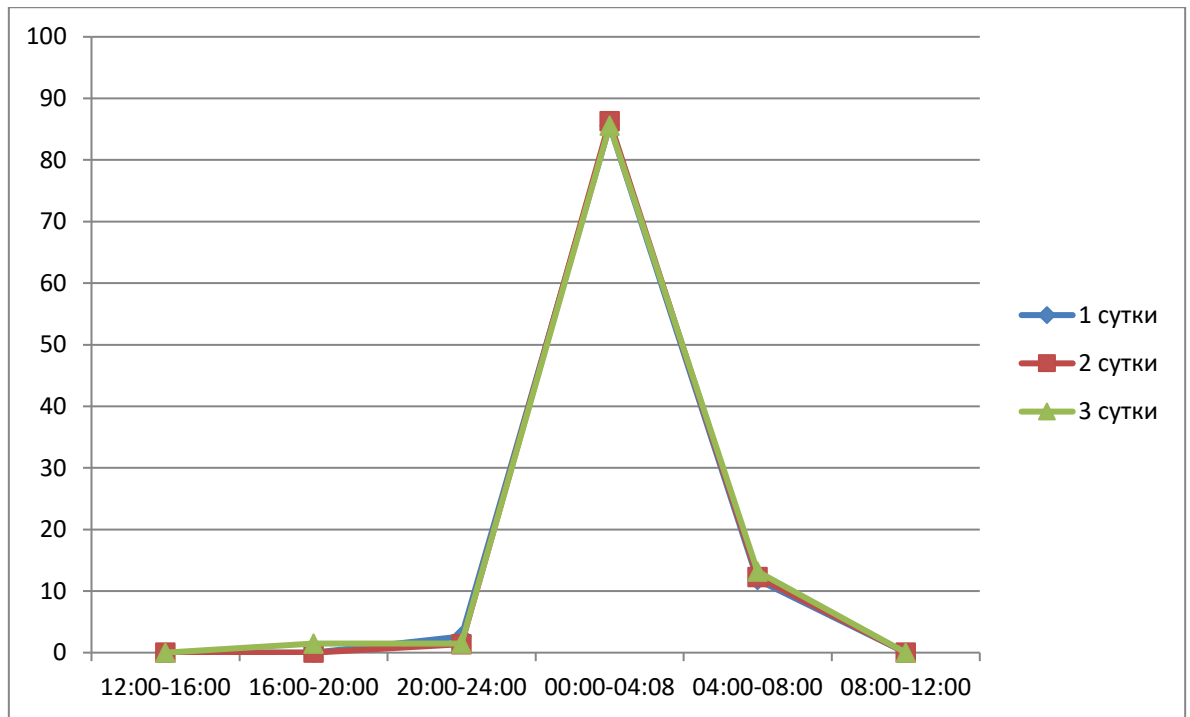


Рисунок 18-Сравнительные данные почасового возникновения интенсивного боевого синдрома у пациентов после выполнения оперативных вмешательств на суставах в течение трех суток послеоперационного периода (в%)

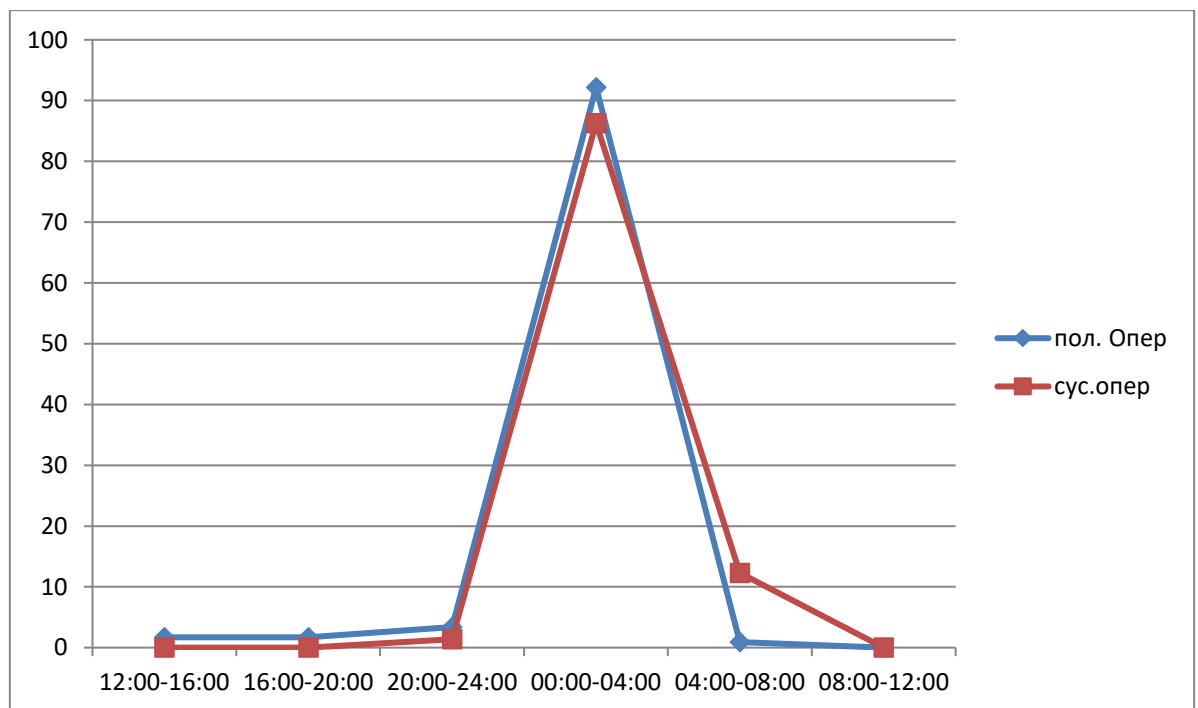


Рисунок 19-Сравнительные данные почасового возникновения интенсивного боевого синдрома у пациентов после выполнения полостных оперативных вмешательств и на суставах на вторые сутки послеоперационного периода

Пояснения к рисунку 19: пол. опер. – полостные операции; сус. опер. – операции на суставах.

Вторая особенность: пациенты после выполнения полостных оперативных вмешательств почти в 2 раза чаще нуждались в повторном обезболивании, тогда как ряд пациентов после операций на крупных суставах на вторые и третьи сутки вообще не нуждались в обезболивании, что представлено в таблице 37.

Таблица 37-Результаты повторного обезбоживания и случаев отказов в обезболивании у пациентов двух групп

Группы пациентов	Необходимость в повторном обезболивании	Отказ от обезбоживания в течение послеоперационного периода
После полостных операций (115 пациентов)	12,3%	0,9%
После операций на суставах (76 пациентов)	5,4% P<0,05	11,5% P<0,01

Примечание к таблице 37: P<0.05 и P<0,01 – по отношению к соответствующей величине в группе после выполнения полостных операций.

Проведенный статистический анализ по четырехпольной таблице сопряженности признаков показал статистически достоверную разницу между сравниваемыми группами пациентов обоих показателей (таблицы 38 и 39).

Таблица 38-Зависимость частоты в необходимости повторного обезбоживания

Наименование параметра статистики	Результат
Частота в основной группе, ЧОГ	12,30%
Частота в контрольной группе, ЧКГ	5,40%
Стандартная ошибка ЧОГ, с.о. (ЧОГ)	10,11
Стандартная ошибка ЧКГ, с.о. (ЧКГ)	7,31

Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧОГ	32,10-7,50
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧКГ	19,70-8,91
Относительный риск, ОР	2,78
Атрибьютивный риск, АР	6,90
Стандартная ошибка АР	7,86
Пределы 95% для АР	22,31-8,51
P<0,05	

Таблица 39-Зависимость частоты в отказе от обезболивания

Наименование параметра статистики	Результат
Частота в основной группе, ЧОГ	11,50%
Частота в контрольной группе, ЧКГ	0,90%
Стандартная ошибка ЧОГ, с.о. (ЧОГ)	2,18
Стандартная ошибка ЧКГ, с.о. (ЧКГ)	0,22
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧОГ	15,70-7,22
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧКГ	1,33-0,47
Относительный риск, ОР	12,78
Атрибьютивный риск, АР	10,60
Стандартная ошибка АР	2,39
Пределы 95% для АР	15,28-5,92
P<0,001	

Как видно из данных, приведенных в таблице 39, зависимость частоты отказов от обезболивания между сравниваемыми группами очень высока ($P<0,001$), то есть в группе с операциями на крупных суставах пациенты чаще

отказывались от обезболивания наркотическими анальгетиками на вторые и третьи сутки в связи с отсутствием интенсивной боли.

Резюме к главе 3.1. Получено, что у 82,6-92,5% от всех обследованных пациентов как на первые, так и на вторые, и на третьи сутки интенсивный болевой синдром регистрировался в ночные и ранние утренние часы. Обнаружены некоторые отличия в часовом промежутке времени наступления послеоперационного обезболивания между пациентами женского и мужского пола, в зависимости от возраста, а также в зависимости от локализации зоны оперативного вмешательства. Наиболее сильные боли испытывали пациенты, оперированные на органах грудной клетки и брюшной полости. Из литературы также известно, что особенно сложно достичь адекватной аналгезии у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах верхнего этажа брюшной полости и органах грудной клетки. Около 70% из этих пациентов испытывают стойкие послеоперационные боли, у 44% этих пациентов продолжительность болевого синдрома превышает 6 месяцев, из них 66% постоянно нуждаются в обезболивании [Rodgers A. et al., 2000; Brewer R., 2003; Mehlich D.R., 2003].

3.2.Содержания компонентов антиноцицептивной системы в крови у пациентов в послеоперационном периоде в дневные и ночные часы

3.2.1. Содержания в крови нейропептидов у здоровых добровольцев

Определение содержания нейропептидов – лей - энкефалина, мет-энкефалина и бета - эндорфина в 12:00 и в 24:00 проведено у 14 здоровых добровольцев в возрасте 28-48 лет ($38,2 \pm 2,3$ года), в том числе у 8 мужчин и 6 женщин. Полученные при этом результаты сведены в таблице 40.

Таблица 40-Содержание в крови нейропептидов у здоровых людей в дневное и ночное время суток

Наименование нейропептида	Содержание в 12:00	Содержание в 24:00
Мет-энкефалин (нг/мл)	68,36±5,11	43,82±4,13*
Лей-энкефалин (нг/мл)	2,16±0,11	1,13±0,09*
Бета-эндорфин (нг/мл)	37,81±3,26	27,11±2,05*

Обозначения: *P<0,05 по отношению к соответствующей величине в дневное время суток (12:00)

Как видно из данных таблицы 40, в ночное время суток (24:00) содержание нейропептидов – мет- энкефалина, лей- энкефалина и бета- эндорфина в крови статистически достоверно ниже по сравнению с дневным временем суток (12:00).

3.2.2. Содержание в крови кортизола у здоровых добровольцев

Определение содержания кортизола в крови у 14 здоровых добровольцев также проводили в 12:00 и в 24:00. Полученные результаты сведены в таблице 41.

Таблица 41-Содержание кортизола в крови у добровольцев

Компонент	Содержание в 12:00	Содержание в 24:00
Кортизол (нмоль/л)	78,25±6,11	54,14±4,35*

Обозначения: *P<0,05 по отношению к содержанию кортизола в 12:00

Как видно из данных таблицы 41, содержание в крови кортизола у здоровых добровольцев статистически достоверно ниже в ночные часы по отношению к дневным часам.

Таким образом, содержание как нейропептидов, так и кортизола у здоровых добровольцев отчетливо снижено в ночное время суток, что наглядно видно на рисунке 20, где данные представлены в %.

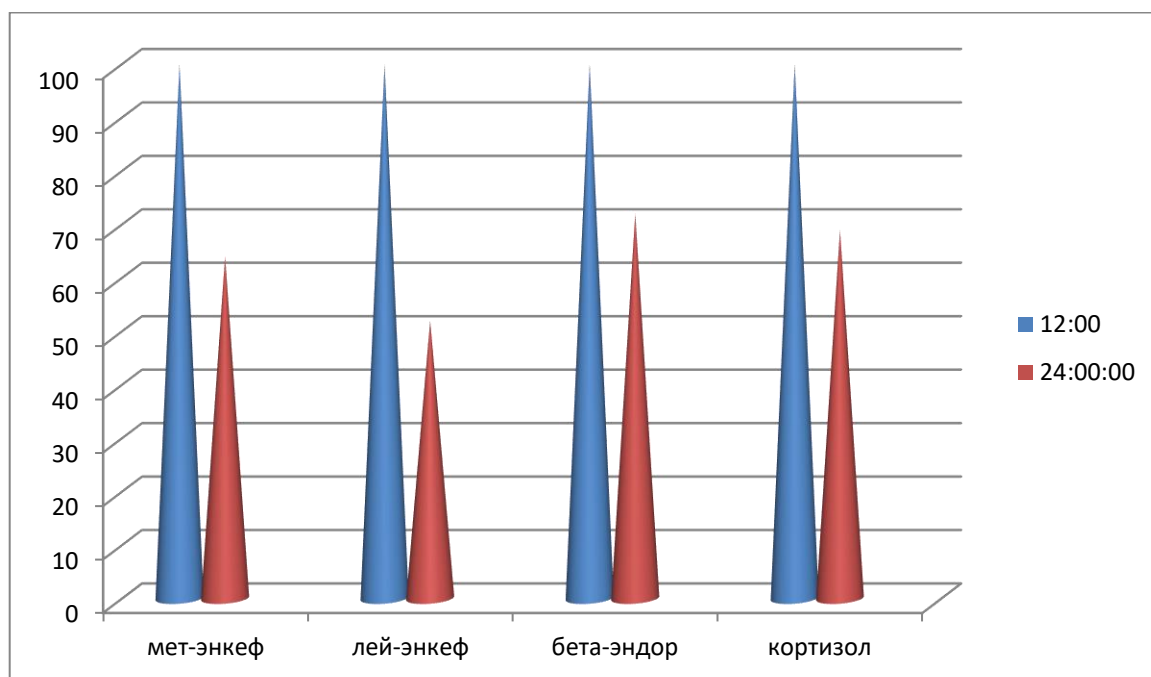


Рисунок 20-Содержание нейропептидов и кортизола в крови у здоровых добровольцев в 12:00 и в 24:00

Примечание: содержание компонентов в 12:00 принято за 100%

Снижение нейропептидов и кортизола в крови у здоровых добровольцев в ночное время суток может свидетельствовать о снижении активности антиноцицептивной системы.

Если для стероидов были ранее обнаружены выраженные циркадные ритмы у людей с максимум между 6 и 10 утра и минимумом между 8 вечера и 2 часа ночи [Касавина Б.С., Романов Ю.А., 1966; Koge A. et al., 1980], то подобных исследований у людей касательно суточного содержания нейропептидов в литературе не обнаружено.

3.2.3. Содержание в крови нейропептидов и кортизола у пациентов в послеоперационном периоде

Динамика содержания нейропептидов и кортизола в крови у пациентов в послеоперационном периоде в дневные и ночные часы в сравнении с лицами контрольной группы приведена в таблице 42.

Таблица 42-Содержание нейропептидов и кортизола в крови пациентов в послеоперационном периоде в дневные и ночные часы

Сутки Время исследования	Мет- энкефалин (нг/мл)	Лей- энкефалин (нг/мл)	Бет- аэндорфин (нг/мл)	Кортизол (нмоль/л)
<i>1 сутки</i>				
12:00	289,38±17,13 ^{^^}	3,58±0,25 [^]	98,58±10,06 ^{^^}	942,65±70,12 ^{^^}
24:00	102,36±10,12 [*]	1,21±0,10 [*]	32,79±7,24 [*]	156,11±10,08 ^{**}
<i>2 сутки</i>				
12:00	186,93±10,45 ^{^^}	3,28±0,15 [^]	89,69±9,31 ^{^^}	907,34±67,43 ^{^^}
24:00	65,81±9,01 ^{**}	1,08±0,13 ^{**}	30,00±4,69 ^{**}	145,28±10,26 ^{**}
<i>3 сутки</i>				
12:00	113,73±8,02 ^{^^}	3,19±0,16 [^]	78,58±6,02 ^{^^}	617,99±60,15 ^{^^}
24:00	47,89±5,05 ^{**}	1,03±0,13 ^{**}	28,14±5,00 ^{**}	117,23±10,03 ^{**}
Контроль Здоровые лица				
12:00	68,36±5,11	2,16±0,11	37,81±3,26	78,25±6,11
24:00	43,82±4,13	1,13±0,09	27,11±2,05	54,14±4,35

Обозначения: * - $P < 0,05$; ** $P < 0,001$ по отношению к соответствующей величине в 12:00.[^] - $P < 0,05$; ^{^^} - $P < 0,001$ по отношению к соответствующей величине у контрольной группы (здоровые лица 14 человек).

Приведенные сравнительные результаты таблицы 42 наглядно показывают, что у оперированных пациентов на протяжении трех суток послеоперационного периода уровень нейропептидов и кортизола статистически достоверно выше, чем у здоровых лиц, как в дневное, так и в ночное время суток.

Из данных, приведенных в таблице 42, также видно, что: а) содержание нейропептидов и кортизола в крови значительно ниже в ночное время суток, чем в дневное как у здоровых лиц, так и у пациентов в послеоперационном периоде на протяжении трех суток обследования; б) содержание мет-энкефалина и кортизола в крови статистически достоверно понижается на третьи сутки у пациентов в послеоперационном периоде, тогда как содержание лей-энкефалина и кортизола имеет лишь тенденцию к снижению; в) содержание исследуемых нейропептидов и кортизола статистически достоверно выше у пациентов в дневное время суток на протяжении трех дней послеоперационного периода; г) содержание нейропептидов в крови у пациентов в ночное время суток на третий послеоперационный день сравнимо с содержанием у здоровых лиц, тогда как уровень кортизола у пациентов на третьи сутки остается все еще выше в ночное время по сравнению со здоровыми лицами.

Приведенные результаты хорошо иллюстрируются рисунками 21 и 22, на которых изменения уровня нейропептидов как у здоровых лиц (контрольная группа), так и у пациентов в разное время суток приведены в % (результаты параметров исследования у лиц контрольной группы приняты за 100%).

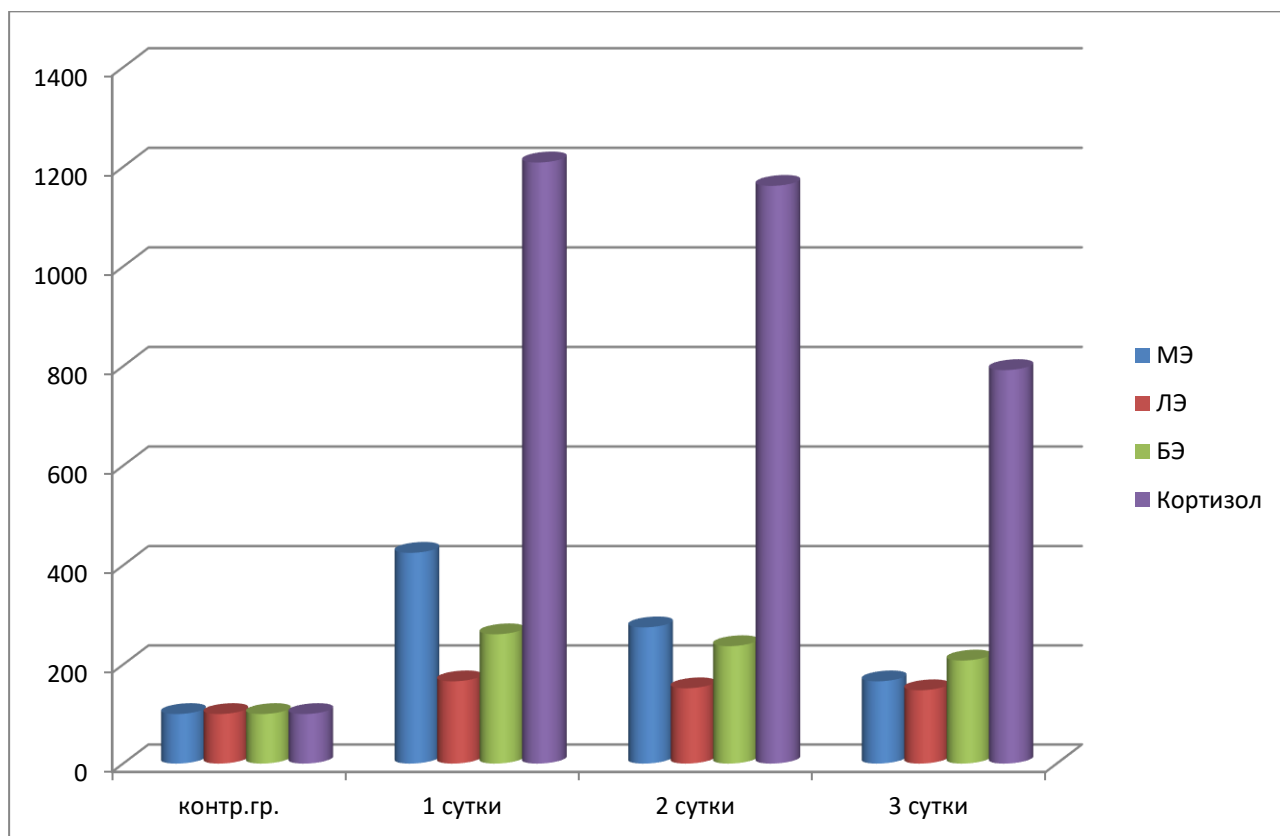


Рисунок 21-Содержание нейропептидов и кортизола в крови у лиц контрольной группы и у пациентов в послеоперационном периоде в 12:00

Обозначения: МЭ – мет- энкефалин; ЛЭ – лей- энкефалин; ВЭ – бета-эндорфин.

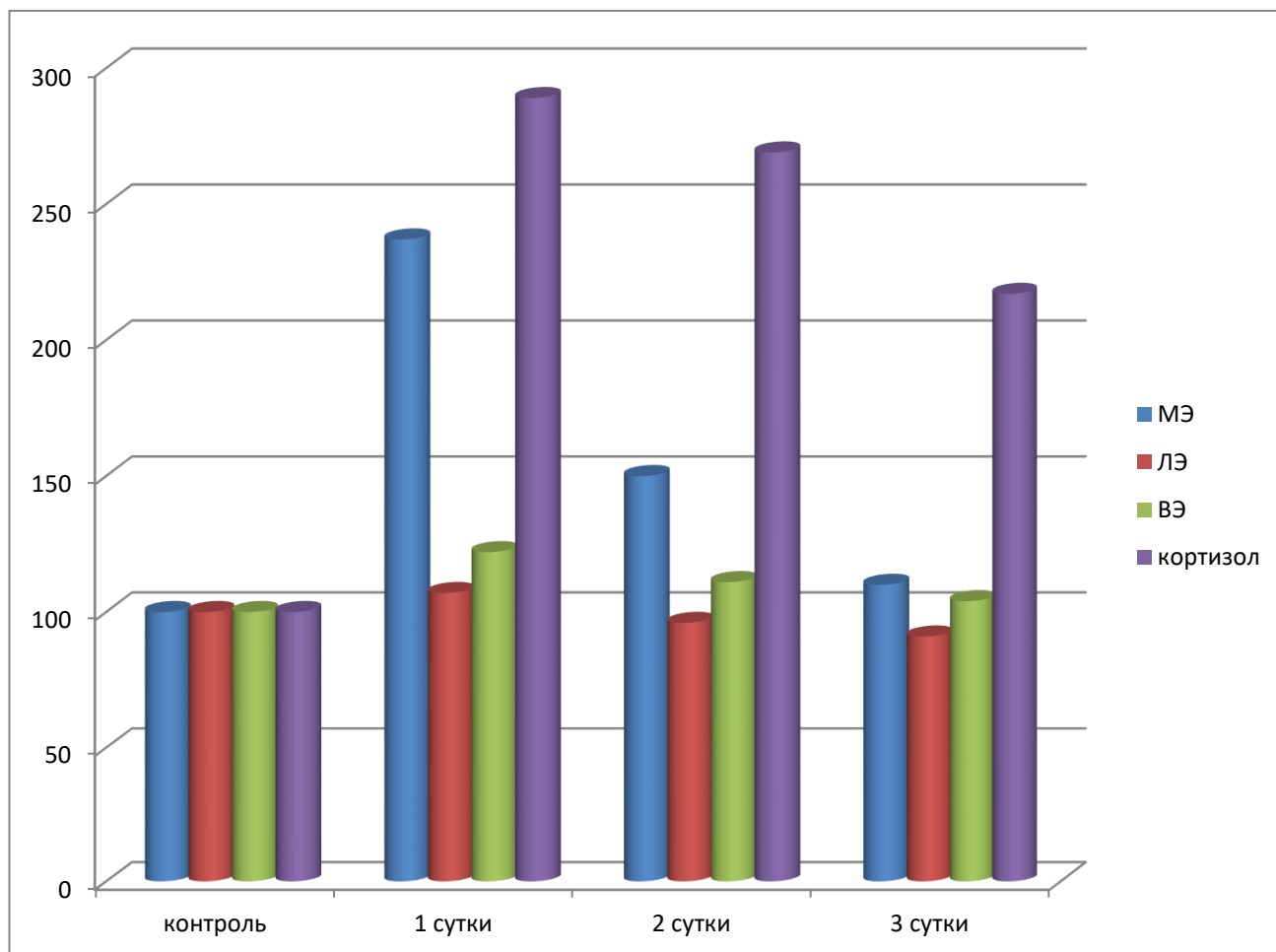


Рисунок 22-Содержание нейропептидов и кортизола в крови у лиц контрольной группы и у пациентов в послеоперационном периоде в 24:00

Обозначения: см. те же, что и на рисунке 21.

Таким образом, мы можем констатировать, что у пациентов в послеоперационном периоде сохраняется такая же тенденция содержания нейропептидов и кортизола в крови, как и у здоровых лиц, а именно – возрастание в дневное время суток и снижение в ночное время суток, что говорит о повышенной активности антиноцицептивной системы в дневное время суток. Обращает на себя внимание, что содержание нейропептидов и кортизола в крови

оперированных пациентов значительно выше, чем у здоровых лиц, что мы расцениваем как ответ организма на стресс - реакцию в результате проведения оперативного вмешательства.

3.2.4. Содержание нейропептидов и кортизола в слюне у здоровых лиц и у пациентов в послеоперационном периоде

Динамика содержания нейропептидов и кортизола в порциях слюны у пациентов (8 человек) в послеоперационном периоде в дневные и ночные часы в сравнении с лицами контрольной группы (6 человек) приведена в таблице 43.

Таблица 43-Содержание нейропептидов и кортизола в порциях слюны у пациентов в послеоперационном периоде

Сутки Время исследования	Мет - энкефалин (нг/мл)	Лей- энкефалин (нг/мл)	Бета-эндорфин (нг/мл)	Кортизол (нмоль/л)
<i>1 сутки</i>				
12:00	219,18±14,03^^	3,27±0,35^	85,28±11,09^^	612,05±60,12^^
24:00	92,16±11,13*	1,01±0,10*	30,59±5,25*	115,12±10,18**
<i>2 сутки</i>				
12:00	134,63±11,45^^	3,00±0,35^	69,52±8,41^^	507,14±57,44^^
24:00	55,21±6,01**	1,00±0,12**	25,06±2,69**	94,18±9,26**
<i>3 сутки</i>				
12:00	67,83±6,02^^	2,29±2,16^	58,18±5,09^^	317,09±30,55^^
24:00	27,99±2,08**	1,00±0,11**	24,24±3,09**	97,23±9,03**
Контроль Здоровые лица				
12:00	52,16±5,01	2,00±0,21	0,41±4,26	58,26±6,01
24:00	23,86±3,12	1,03±0,19	20,01±2,15	54,14±4,35

Обозначения: см. те же, что и в таблице 42.

Как видно из результатов исследования биологически активных веществ, в слюне, приведенные в таблице 43, содержание компонентов антиноцицептивной

системы (нейропептидов, кортизола) в количественном отношении меньше, чем в крови. Однако динамика определяемых компонентов слюны у пациентов в послеоперационном периоде полностью повторяет таковую, отмеченную у пациентов в крови и характеризуется следующими моментами: а) содержание нейропептидов и кортизола в порциях слюны значительно ниже в ночное время суток, чем в дневное как у здоровых лиц, так и у пациентов в послеоперационном периоде на протяжении всех трех суток наблюдения; б) содержание мет-энкефалина и кортизола в крови статистически достоверно снижается на третьи сутки послеоперационного периода, тогда как содержание лей-энкефалина и кортизола имеет только тенденцию к снижению; в) содержание всех исследуемых нейропептидов и кортизола статистически достоверно выше у пациентов в дневное время суток на протяжении трех суток послеоперационного периода; г) содержание нейропептидов в крови у пациентов в ночное время суток на третий послеоперационный день сравнимо с содержанием у здоровых лиц, тогда как уровень кортизола у пациентов на третьи сутки все еще остается выше в ночное время по сравнению со здоровыми лицами контрольной группы.

Резюме к главе 3.2.4. Полученные результаты говорят о том, что определение нейропептидов – мет-энкефалина, лей-энкефалина, бета-эндорфина и кортизола может служить маркером стрессорной реакции организма на экстремальные раздражители, так и маркером активности антиноцицептивной системы. Определение указанных компонентов в слюне является более простым и неинвазивным исследованием, при котором нет необходимости многократного забора крови у пациента.

3.3. Упреждающая аналгезия опиоидами

Исходя из вышеприведенных результатов (см. главу 3.1.), пациентам в послеоперационном периоде в течение трех послеоперационных суток инъекции 2% раствора промедола 20 мг внутримышечно проводили в 23:00 часов, за исключением тех лиц, которым при наличии интенсивного болевого синдрома обезболивание понадобилось по шкале ВАШ более 6 баллов, в более ранние часы. Результаты, полученные в первые сутки послеоперационного периода, приведены в таблице 44.

Таблица 44-Распределение числа пациентов, нуждающихся в обезболивании по часовым периодам в первые сутки послеоперационного периода

Пациенты (включено в обследование 48 пациентов)	12:00- 16:00	16:00- 20:00	20:00- 24:00	00:00- 04:00	04:00- 08:00	08:00- 12:00	ИТОГО с наличием болевого синдрома
Абсолютное количество	-	-	1	4	2	1	8
Относительн ое количество в % от числа включенных в обследование	-	-	2,1	8,4	2,1	2,1	14,7

Как видно из данных таблицы 44, интенсивный болевой синдром (несмотря на проведение упреждающего обезболивания в 23:00) зарегистрирован у 8 из 48 пациентов, то есть в 14,7% случаев.

Результаты вторых суток послеоперационного наблюдения приведены в таблице 45.

Таблица 45-Распределение числа пациентов, нуждающихся в обезболивании по часовым периодам на вторые сутки послеоперационного периода

Пациенты (включено в обследование 48 пациентов)	12:00- 16:00	16:00- 20:00	20:00- 24:00	00:00- 04:00	04:00- 08:00	08:00- 12:00	ИТОГО с наличием болевого синдрома
Абсолютное количество	-	-	2	7	3	1	13
Относительное количество в % от числа включенных в обследование	-	-	4,2	14,6	6,3	2,1	27,1

Как видно из данных таблицы 45, интенсивный болевой синдром на вторые сутки послеоперационного периода возник у 13 больных (27,1%) пациентов в послеоперационном периоде, несмотря на проведение упреждающей терапии наркотическими анальгетиками в 23:00 часов.

Результаты наблюдения за послеоперационными пациентами на третьи сутки сведены в таблице 46.

Таблица 46-Распределение числа пациентов, нуждающихся в обезболивании по часовым периодам на третьи сутки послеоперационного периода

Пациенты (включено в обследование 48 пациентов)	12:00- 16:00	16:00- 20:00	20:00- 24:00	00:00- 04:00	04:00- 08:00	08:00- 12:00	ИТОГО с наличием болевого синдрома
Абсолютное количество	-	-	2	6	3	-	11
Относительное количество в % от числа включенных в обследование	-	-	4,2	12,5	6,3	-	23,0

Из данных таблицы 46 видно, что всего в анальгетической терапии наркотическими анальгетиками на третьи сутки послеоперационного периода нуждались 11 пациентов или 23,0%, несмотря на проведение упреждающей анальгетической терапии наркотическими анальгетиками в 23:00.

Сравнительные данные о нуждаемости в почасовом послеоперационном обезболивании «по требованию» и в случае упреждающей анальгетической терапии в ночные часы приведены в таблице 47 и на рисунке 17.

Таблица 47-Сравнительные результаты почасового обезбоживания у пациентов «по требованию» и при упреждающей аналгезии (в % от наблюдаемого количества)

<u>Сутки</u> Группы пациентов	12:00- 16:00	16:00- 20:00	20:00- 24:00	00:00- 04:00	04:00- 08:00	08:00- 12:00	Всего в %
<u>1 сутки</u>							
К	-	-	3,2	92,0	4,8	-	100,0
У.а.	-	-	2,1	8,4	2,1	-	14,7
<u>2 сутки</u>							
К	1,0	1,0	2,6	90,2	5,2	-	100
У.а.	-	-	4,2	14,6	6,3	-	27,1
<u>3 сутки</u>							
К	-	1,6	1,6	91,3	5,5	-	100
У.а.	-	-	4,2	12,5	6,3	-	23,0

Обозначения: К - группа пациентов, которым проводили анальгетическую терапию наркотическими анальгетиками «по требованию»; У.а. – группа пациентов, которым проводилась упреждающая анальгетическая терапия наркотическими анальгетиками в ночные часы.

Из результатов таблицы 46 и рисунка 23 видно, что при проведении упреждающей анальгетической терапии в ночные часы гораздо меньше было обращений за повторным обезболиванием.

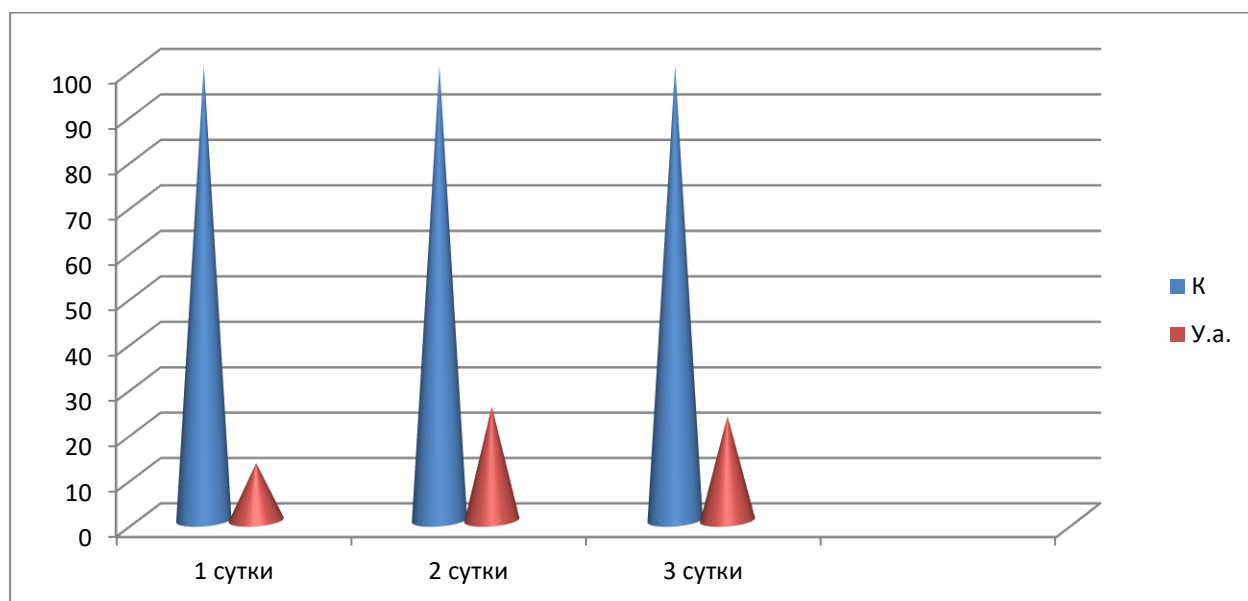


Рисунок 23-Количество пациентов, нуждающихся в обезболивании «по требованию» (К), и которым проводилась упреждающая аналгезия в ночные часы (У.а.)

Сравнительные результаты частоты обезбоживания пациентов в послеоперационном периоде, просчитанные по четырехпольной таблице, приведены в таблице 48.

Таблица 48-Статистическая достоверность между частотой обезбоживания в группе «по требованию» и в группе с упреждающей аналгезией в ночные часы

Наименование параметра статистики	Результат 1 сутки	2 сутки	3 сутки
Частота в основной группе, ЧОГ	100,00%	100,00%	100,00%
Частота в контрольной группе, ЧКГ	14,7%	27,10%	23,00%
Стандартная ошибка ЧОГ, с.о. (ЧОГ)	0,62	0,62	0,62
Стандартная ошибка ЧКГ, с.о. (ЧКГ)	2,06	2,69	2,61
Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧОГ	111,22 98,78	111,22 98,78	111,22 98,78

Пределы 95% доверительного интервала (ДИ) для ЧКГ	16,63 8,57	30,37 19,83	28,12 17,88
Относительный риск, ОР	7,9 4	3,98	4,35
Атрибьютивный риск, AP	87,40	74,90	77,00
Стандартная ошибка AP	2,15	2,77	2,69
Пределы 95% для AP	91,91 83,19	80,33 69,47	82,27 71,73
P	<0,001	<0,001	<0,001

Как видно из результатов, приведенных в таблице 48, частота обезболивания в группе с упреждающей аналгезией пациентов в ночные часы в течение трех послеоперационных дней существенно ниже, чем в группе пациентов, которые получали обезболивание «по требованию».

Резюме к главе 3.3. Полученные нами результаты по проведению обезболивания у пациентов с высокотравматичными оперативными вмешательствами в ближайшем послеоперационном периоде (в течение трех суток) с позиций хронофизиологии позволили установить, что основная масса пациентов (более 90%) нуждаются в обезболивании в ночные и ранние утренние часы, что связано со снижением активности антиноцицептивной системой в это время суток, представленной нейропептидами (мет-энкефалин, лей-энкефалин, бета-эндорфин) и кортизолом. Назначение упреждающей аналгезии (промедола 2% 1,0 мл внутримышечно) в ночное время суток показало, что у большинства пациентов интенсивный болевой синдром не развивается, то есть послеоперационный период протекает более комфортно. Не требуется назначение анальгетической терапии наркотическими анальгетиками в плановом порядке, то есть через 4 – 6 часов после проведения оперативного вмешательства, что позволяет сократить использование опиатных анальгетиков и следовательно ограничить побочные эффекты наркотических средств, а также в какой-то мере позволяет упорядочить работу среднего медицинского персонала.

Обсуждение полученных результатов

Послеоперационная боль продолжает оставаться актуальной проблемой и в XXI веке – как в нашей стране, так и за рубежом. Мы все являемся свидетелями того, как новейшие разработки в различных областях медицины дают возможность увеличить продолжительность и качество жизни, обеспечить успех при многих заболеваниях, но боль остается глобальной медицинской и общечеловеческой проблемой [Баранцевич Е.Р., 2017]. По данным литературы, от выраженного болевого синдрома в послеоперационном периоде страдают от 30 до 75% пациентов [Буров Н.Е., Акопян А.А., Расулов М.Ф., 2005; Беляков В.А., Соловьев И.К., 2001; Бутров А.В., Борисов А.Ю., 2004; Иванов Н.А., Шайх -Заде М.С., Лисовский О.П., 2006]. Ежегодно во всем мире проводится более 300 млн. хирургических процедур и значительная часть пациентов все еще сообщает о наличии сильной боли в течение первых 24-48 часов [Gerbershagen H.J. et al., 2013]. Приводятся результаты исследований, что более 80% хирургических пациентов испытывают острую хирургическую боль [Apfelbaum J.L. et al., 2003; 2004], а около 75% расценивают боль как умеренную, сильную или крайне сильную [GanT.J. et al., 2014].

Каждый оперированный пациент имеет право на полноценное обезболивание. Право на «облегчение боли, связанной с заболеванием или медицинским вмешательством» отражено в Основах законодательства РФ об охране здоровья граждан. Нормализация положения с послеоперационным обезболиванием в нашей стране - одна из приоритетных задач профессионального сообщества анестезиологов-реаниматологов [Осипова Н.А., 2012].

Международной ассоциацией по изучению боли 2017 год объявлен как «Глобальный год против боли после операций», куда входит как проблема острой послеоперационной боли, так и проблема хронической послеоперационной боли. В декларации определена актуальность любых исследований, направленных на

изучение как острой, так и хронической послеоперационной боли [Steyaert A., Lavandhomme P., 2017]. Боль объявлена как глобальная эпидемия, которая требует проведения специальной международной миссии по освобождению от боли [Hurley R., 2017]. Поэтому важно обеспечить полноценное обезболивание пациента в раннем послеоперационном периоде, чтобы предотвратить развитие синдрома хронической послеоперационной боли и, особенно, развитие невропатической боли [Beloeil H. et al., 2017; Steyaert A., Lavandhomme P., 2017].

В настоящее время довольно полно изучены нейрохимические механизмы как ноцицептивной, так и антиноцицептивной систем. В числе нейрохимических медиаторов антиноцицептивной системы наиболее активными являются эндогенные нейропептиды: эндорфины и энкефалины [Смагин В.Г. с соавт., 1983; Слепушкин В.Д. с соавт., 1988]. Обнаружено, что у приматов и подопытных крыс имеет место выраженный суточный ритм эндорфинов и энкефалинов с максимумом в 8:00 и минимумом в 24:00 [Lim A.T.W., Funder J.W., 1983; McIntosh T.K., 1987]. Работ, в которых бы исследовалось содержание энкефалинов и эндорфинов на протяжении суток у людей, мы не встретили. Можно предполагать, что активность нейропептидной системы может обуславливать формирование чувства боли в послеоперационном периоде в течение суток. Однако подобных работ в литературе мы также не встретили. Лишь единичные исследования касаются хронофизиологии боли. Можно предположить, что знание суточных ритмов активности нейропептидной системы у пациентов в послеоперационном периоде поможет в планировании эффективного и рационального послеоперационного обезболивания. Данному аспекту посвящено настоящее исследование.

Была поставлена цель исследования и для ее решения определены 6 задач.

Полученные результаты можно свести в несколько основных кластеров.

Первый кластер свелся к определению почасовой потребности в обезболивании у пациентов после выполнения оперативных вмешательств высокой травматичности в течение трех послеоперационных суток.

Полученные данные показали, что у подавляющего числа пациентов (от 90,2% до 92,0%) в первые трое суток после выполнения оперативных вмешательств высокой травматичности интенсивный болевой синдром более 6 баллов по шкале ВАШ, требующий применения опиатных анальгетиков, возникает в промежутки времени с 00:00 до 04:00 часов. Далее, по частоте, интенсивная боль у пациентов (4,8-5,5%) возникает в ранние утренние часы, то есть в период времени с 04:00 до 08:00. И лишь у небольшого числа пациентов (около 3%) болевой синдром регистрировался в промежутки времени с 20:00 до 24:00 часов. Ни у одного из пациентов болевой синдром не регистрировался с 08:00 до 20:00 часов, то есть в дневное и раннее ночное время суток. Полученные данные можно считать оригинальными, так как в литературе мы подобных результатов не обнаружили. Лишь в одном исследовании оценивалась хронофизиология возникновения боли, а именно: у больных с диабетической периферической нейропатией, как и у больных с герпетической невралгией, максимум боли определялся между 8:00 утра и 8:00 вечера [GilronI. et al., 2013]. Эти данные отличаются от наших с точностью наоборот. Видимо, это может быть связано с различными механизмами возникновения болевого синдрома. В наших исследованиях имел место висцеральный компонент боли, тогда как в приведенной работе – нейропатический компонент боли.

С чем могло быть связано отсутствие интенсивного послеоперационного болевого синдрома в дневное время суток? Одна из возможных причин, на наш взгляд, заключается в том, что в дневное время суток пациент как- бы активно участвует в жизни палаты, в пределах которой он находится: проведение лечебных и диагностических процедур, обходы медперсонала, посещение родственников и т.д. В ночное время суток пациент резко ограничен в получении обстановочной информации. Конечно, это объяснение не может полностью объяснить суть явления. Должны быть и эндогенные причины нейрохимической природы. На этом мы акцентировали исследование в последующих исследованиях, что мы изложим в третьем кластере полученных данных.

Во втором кластере проведенных исследований мы изучили почасовую потребность в проведении обезболивания у пациентов в течение суток в зависимости от пола, возраста пациентов и вида оперативного вмешательства.

Проведенный сравнительный анализ показал, что у подавляющего числа как мужчин, так женщин пик возникновения интенсивного послеоперационного болевого синдрома приходится на промежуток времени от 00:00 до 04:00 часов. У некоторых пациентов как мужского, так и женского пола (от 3,2% до 7,4%) ощущение интенсивной боли приходится на период между 04:00 и 08:00 часов. У лиц женского пола в остальное время суток интенсивных болей не отмечается. У отдельных пациентов мужского пола боль может возникать в период времени между 12:00 и 16:00 часами, 16:00 и 20:00 часами и 20:00 и 24:00 часами, то есть боль более гетерогенна, чем у женщин. Также следует отметить, что 10,3% пациенток женского пола на третьи сутки вообще не жаловались на интенсивные боли и, соответственно, не нуждались в обезболивании, тогда как среди пациентов мужского пола на третьи сутки не нуждались в обезболивании только 0,8% от общего количества наблюдаемых. Также мужчинам чаще требовалось повторное назначение опиатов в связи с продолжающимся болевым синдромом, чем женщинам. Все это укладывается в литературные данные о том, что женщины в 2,7 раза чаще, чем мужчины, испытывают страх перед оперативным вмешательством, но послеоперационный болевой синдром у них выражен менее интенсивно [Шень Н.П. с соавт., 2010]. Не исключено, что увеличение болевого порога может быть связано с повышенным содержанием прогестерона в крови женщин, так как еще Ганс Селье в своих классических исследованиях по стрессу указывал, что глюкокортикоиды и прогестерон обладают анальгетическими и гипнотическими свойствами. Так же в его исследованиях было продемонстрировано, что ведение больших доз как прогестерона, так и глюкокортикоидов вызывало у крыс глубокий сон и Ганс Селье назвал это состояние как истинный гормональный наркоз [Селье Г. 1970, 1972].

Проведенный анализ необходимости в обезболивании пациентов в разное время суток в зависимости от возраста показал следующее. В группе

относительно пожилых пациентов (48-60 лет) появление послеоперационного болевого синдрома как бы растягивается с поздних вечерних (20:00 до 24:00) и до ранних утренних часов (04:00 до 08:00), хотя у большинства пик, как и у пациентов более молодых групп, приходится в промежутке времени с 00:00 до 04:00 часов. Также в группе пожилых пациентов возрастает частота необходимости повторного введения опиоидных анальгетиков для купирования послеоперационного болевого синдрома. Это укладывается в данные литературы, что пожилые люди меньше волнуются перед операцией, но послеоперационный болевой синдром у них купируется более медленно [Шень Н.П. с соавт., 2010]. Также возможным объяснением необходимости в повторном назначении опиоидов с целью купирования болевого синдрома могут служить данные, что у пожилых женщин снижается продукция прогестерона, при этом снижается болевой порог и при проведении анестезиологического пособия таким женщинам требуется большее количество фентанила для получения адекватного обезболивания [Кобыченкова С.А. с соавт., 2015]. В анализируемой группе относительно пожилых людей (48-60 лет) более 60% - женщины, которые и определяли полученные результаты о возрастании частоты повторного обезболивания.

Найдены некоторые особенности послеоперационного обезболивания при выполнении плановых хирургических вмешательств при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей и при полостных (торакальных и абдоминальных) оперативных вмешательствах.

Так, у пациентов при плановых оперативных вмешательствах на крупных суставах нижних конечностей можно отметить две особенности возникновения послеоперационного болевого синдрома, в отличие от пациентов, которым проводились полостные плановые оперативные вмешательства. Первая особенность: наличие двух пиков возникновения болевого синдрома: первый (в основной массе – 85-86%) с 00:00 до 04:00 часов и второй (у 12-13% пациентов) – с 04:00 до 08:00 часов. У всех пациентов после выполнения плановых полостных

оперативных вмешательств регистрировался один пик интенсивной послеоперационной боли – с 00:00 до 04:00 часов.

Вторая особенность: пациенты после выполнения полостных оперативных вмешательств почти в 2 раза чаще нуждались в повторном обезболивании, по сравнению с пациентами после выполнения операций на крупных суставах, часть которых на вторые и третьи сутки вообще не нуждались в обезболивании. Эти различия, по-видимому, связаны с наличием обширной рефлексогенной зоны, представленной в органах грудной и брюшной полости, в связи с чем при выполнении подобных оперативных вмешательств с целью минимизации операционного стресса рекомендовано мультимодальное обезбоживание с применением общей анестезии и нейроаксиальных блокад.

Из литературы известно, что особенно сложно достичь адекватной аналгезии у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах верхнего этажа брюшной полости и органах грудной клетки. Около 70% из этих пациентов испытывают стойкие послеоперационные боли, у 44% этих пациентов продолжительность болевого синдрома превышает 6 месяцев, из них 66% постоянно нуждаются в обезболивании [Rodgers A. et al., 2000; Brewer R., 2003; Mehlich D.R., 2003].

Суммируя результаты второго кластера исследований можно сказать, что независимо от пола, возраста, анатомических особенностей хирургического вмешательства, все же у большинства пациентов (более 95%) интенсивная послеоперационная боль на протяжении трех суток послеоперационного периода возникает в ночные часы.

Как мы уже говорили выше, данное обстоятельство может быть обусловлено как ситуационными особенностями пребывания пациента в палате в дневное и ночное время суток, так и эндогенными причинами. К таким причинам может быть отнесена активность эндогенной антиноцицептивной системы, медиаторами которой являются нейропептиды – энкефалины и эндорфин [Смагин В.Г. с соавт., 1983; Терениус Л., 1981], а также глюкокортикоиды [Богданов А.И., Ярушкина, 1993].

Единичные работы касаются биоритмологических изменений секреции нейропептидов – энкефалинов и эндорфинов в течение суток. Обнаружено, что у приматов и подопытных крыс регистрировался выраженный суточный ритм с максимумом в 8:00 и минимумом в 24:00 [Lim A.T.W., Funder J.W. , 1983; McIntosh T.K., 1987]. Работ, в которых бы исследовалось содержание энкефалинов и эндорфинов на протяжении суток у людей, мы не встретили. Подобные исследования имеются относительно секреции глюкокортикоидов в течение суток: обнаружены выраженные циркадные ритмы с максимум между 6 и 10 утра и минимумом между 8 вечера и 2 часа ночи [Касавина Б.С., Романов Ю.А., 1966; Koge A. et al., 1980].

В связи с отсутствием литературных данных об уровне секреции нейропептидов в ночные и дневные часы у людей, мы провели исследование по определению содержания лей- энкефалина, мет- энкефалина, бета- эндорфина в крови, как здоровых лиц, так и пациентов в послеоперационном периоде. Нейропептиды и кортизол определяли в пробах крови в 12:00 и в 24:00 часов.

Полученные результаты сведены в третий кластер наших исследований. Результаты проведенных исследований позволили установить, что у здоровых людей в ночное время суток (24:00) содержание нейропептидов – мет-энкефалина, лей- энкефалина и бета- эндорфина, а также кортизола в крови статистически достоверно ниже по сравнению с дневным временем суток (12:00). Эти, впервые полученные на людях, данные позволяют нам сделать заключение, что активность антиноцицептивной системы значительно выше в дневное время суток.

Аналогичная динамика содержания нейропептидов и кортизола в дневное и ночное время суток просматривается и у пациентов в послеоперационном периоде, то есть имеет место снижение содержания биологически активных веществ в ночное время суток, что служит отражением снижением активности антиноцицептивной системы в ночное время суток и является материальным субстратом формирования интенсивного болевого синдрома.

Также нами установлено, что у оперированных пациентов на протяжении трех суток послеоперационного периода уровень нейропептидов и кортизола в

крови статистически достоверно выше, чем у здоровых лиц как в дневное, так и в ночное время суток. Эти данные можно объяснить стрессорной реакцией, возникшей у пациентов в ответ на хирургический и анестезиологический стресс, послеоперационную боль.

Из литературы известно, что содержание бета-эндорфина, лей - и мет-энкефалина возрастает у больных с острым инфарктом миокарда [Золоев Г.К. с соавт., 1989; Slepuchkin V.D. et al., 1989], у больных после выполнения различных хирургических вмешательств [Слепушкин В.Д. с соавт., 1988; Золоев Г.К. с соавт., 1988], у пациентов с острой геморрагией различного генеза [Слепушкин В.Д., Гресслер Ю., 1990], у людей после острого переохлаждения [Слепушкин В.Д. с соавт., 1989], у кроликов после огнестрельного ранения груди [TaoDeng-Shunetal., 2002], иначе говоря – после стрессогенных факторов различного генеза. Увеличение нейропептидов при различных видах стрессорной реакции идет параллельно активации нейрогормональной реакции на стресс, то есть сопровождается увеличением продукции АКТГ (адренокортикотропный гормон) и кортикостероидов [Слепушкин В.Д. с соавт., 1988; Алисов А.П. с соавт., 1996; Dubois M. et al., 1981; Pickar D. et al., 1982; Lim A.T.W., Funder J.W., 1983; TaoDeng-Shunetal., 2002]. Увеличение секреции нейропептидов и кортизола как компонентов антиноцицептивной системы, особенно в дневное время суток, способствует тому, что в дневное время пациенты в послеоперационном периоде не жалуются на интенсивный болевой синдром и не требуют назначения им анальгетической терапии. В ночное время суток концентрация нейропептидов и кортизола в крови снижается, соответственно снижается активность антиноцицептивной системы и пациенты чувствуют интенсивную боль, требующую проведения анальгетической терапии, включая наркотическими анальгетиками.

Представляет интерес работа, в которой показано, что у больных с диабетической периферической нейропатией, как и у больных с герпетической невралгией, максимум боли определяется между 8:00 утра и 8:00 вечера [Gilron I. et al., 2013]. Эти данные отличаются от наших с точностью наоборот. Видимо, это

может быть связано с различными механизмами возникновения болевого синдрома. В наших исследованиях имел место висцеральный компонент боли, тогда как в приведенной работе – нейропатический компонент боли.

В ночное время суток в организме продуцируется больше «гормона сна» - мелатонина. Селективные рецепторы мелатонина MT2 являются лигандами для модулирования нейропатической боли за счет снижения активности антиноцицептивной системы [M. Lopez-Canuletal.,2015]. Возможно, что и данный механизм лежит в основе феномена снижения интенсивности болевого синдрома у больных с нейропатической болью преимущественно в ночные часы. Тем более что недавно опубликованы данные о том, что мелатонин используется в качестве анальгетического средства для лечения хронической боли в спине, то есть опять таки боли нейропатического происхождения [Курганова Ю.М., Данилов А.Б., 2017].

Пребывание больных в отделении реанимации сопровождается у пациентов нарушением ритма «день-ночь» за счет искусственного освещения, постоянного шумового раздражителя [В.Д. Слепушкин, 2008]. Также использование светодиодных осветителей в отделениях реанимации снижает уровень секреции мелатонина [В.Н. Дейнего, В.А. Капцов, 2014], что может являться одной из важных причин нарушений сна в ночное время у больных, находящихся в отделении реанимации [В.Д. Слепушкин, 2008; М.А. Seifman et al.,2014]. Все эти факторы дополнительно провоцируют наступление висцерального компонента интенсивного болевого синдрома у оперированных пациентов в ночное время суток. Комплекс нейрогуморальных и гормональных факторов, ответственных за формирование послеоперационного болевого синдрома мы схематично отразили на рисунке 24.

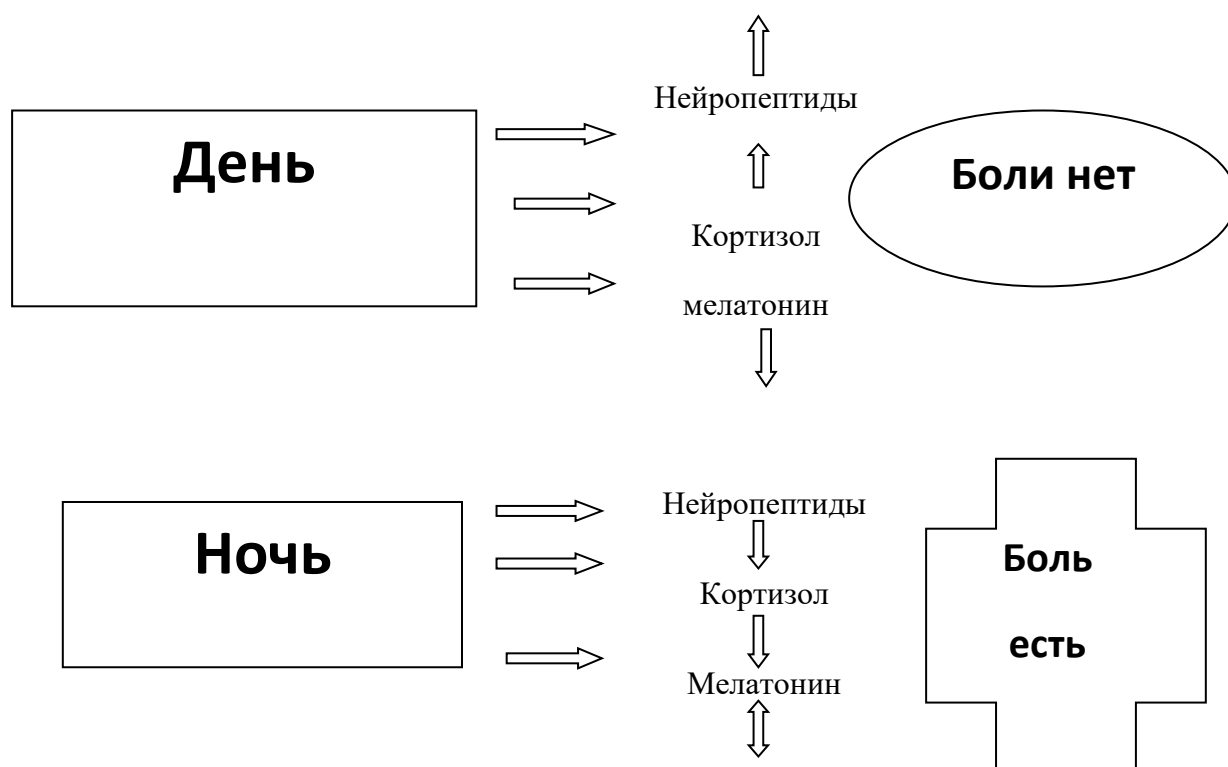


Рисунок 24-Схематическое изображение механизмов формирования послеоперационного болевого синдрома

В рамках данного кластера исследований нами получено, что содержание нейропептидов (мет-энкефалина, лей-энкефалина, бета-эндорфина) кортизола в слюне как у здоровых лиц, так и у послеоперационных пациентов имеет такую же направленность, как и в крови, то есть – увеличение в дневное время суток и снижение в ночное время суток. Это дает возможность избежать множественного взятия проб крови и ограничиться только неинвазивным способом забора слюны для определения активности компонентов антиноцицептивной системы в различное время суток.

Четвертый кластер исследований включал в себя изучение возможности проведения упреждающей анальгетической терапии послеоперационной боли.

Исходя из вышеприведенных результатов о том, что интенсивный послеоперационный болевой синдром у подавляющего числа пациентов возникает в период между 00:00 и 04:00 часами, пациентам в послеоперационном периоде в течение трех суток инъекции 2% раствора промедола внутримышечно

проводили в 23:00, за исключением тех лиц, которым при наличии интенсивного болевого синдрома обезболивание понадобилось ранее.

Назначение такой упреждающей аналгезии (то есть до появления интенсивной боли) в ночное время суток показало, что у большинства пациентов интенсивный болевой синдром не развивается, то есть послеоперационный период протекает более комфортно.

В целом можно отметить, что знание хронофизиологического аспекта возникновения интенсивного послеоперационного болевого синдрома позволяет оптимизировать обезболивание в плане снижения количества опиоидных анальгетиков, повышения комфортности пациента, оптимизации работы среднего медицинского персонала.

Заключение

Полученные данные позволили установить, что у подавляющего числа пациентов (от 90,2% до 92,0%) в первые трое суток после выполнения оперативных вмешательств высокой травматичности интенсивный болевой синдром, требующий применения опиатных анальгетиков, возникает в промежуток времени с 00:00 до 04:00 часов, причем это касается как мужчин, так и женщин. Пик возникновения интенсивного послеоперационного болевого синдрома приходится на промежуток времени от 00:00 до 04:00 часов. У некоторых пациентов как мужского, так и женского пола (от 3,2% до 7,4%) ощущение интенсивной боли приходится на период между 04:00 и 08:00 часов. У отдельных пациентов мужского пола боль может возникать в период времени между 12:00 и 16:00 часами, 16:00 и 20:00 часами и 20:00 и 24:00 часами, то есть боль более гетерогенна, чем у женщин. Установлено, что 10,3% пациенток женского пола на третьи сутки вообще не жаловались на интенсивные боли и, соответственно, не нуждались в обезболивании наркотическими анальгетиками, тогда как среди пациентов мужского пола на третьи сутки не нуждались в обезболивании только 0,8% от общего количества наблюдаемых. Также мужчинам чаще, чем женщинам, требовалось повторное назначение опиатов (промедол 2% 1,0 мл внутримышечно) в связи с продолжающимся болевым синдромом.

Обнаружены некоторые особенности в необходимости послеоперационного обезбоживания при выполнении плановых хирургических вмешательств при эндопротезировании крупных суставов нижних конечностей и при полостных (торакальных и абдоминальных) оперативных вмешательствах.

У пациентов не зависимо от пола после проведения плановых оперативных вмешательств на крупных суставах нижних конечностей регистрировалось наличие двух пиков возникновения болевого синдрома: первый (в основной массе – 85-86%) с 00:00 до 04:00 часов и второй (у 12-13% пациентов) – с 04:00 до 08:00 часов. У всех пациентов после выполнения плановых полостных оперативных

вмешательств регистрировался один пик интенсивной послеоперационной боли – с 00:00 до 04:00 часов.

Также пациенты после выполнения полостных оперативных вмешательств почти в 2 раза чаще нуждались в повторном обезболивании, по сравнению с пациентами после выполнения операций на крупных суставах, 27% из которых на вторые и третьи сутки вообще не нуждались в обезболивании.

Дальнейшими исследованиями установлено, что динамика содержания нейрпептидов и кортизола в дневное и ночное время суток просматривается как у здоровых лиц, так и у пациентов в послеоперационном периоде, то есть имеет место снижение содержания биологически активных веществ в ночное время суток, что служит отражением снижения активности антиноцицептивной системы в ночное время суток и является материальным субстратом формирования интенсивного болевого синдрома.

Также получено, что содержание нейрпептидов (мет-энкефалина, лей-энкефалина, бета-эндорфина) и кортизола в слюне, как у здоровых лиц, так и у послеоперационных пациентов имеет такую же направленность, как и в крови, то есть – увеличение в дневное время суток и снижение в ночное время суток. Это дает возможность избежать множественного взятия проб крови и ограничиться только неинвазивным способом забора биологического материала (слюны) для определения активности компонентов антиноцицептивной системы в различное время суток.

Назначение упреждающей аналгезии (то есть за 1 – 1,5 часа до появления интенсивной боли) в ночное время суток показало, что у 73% пациентов интенсивный болевой синдром не развивается, то есть послеоперационный период протекает более комфортно.

Полученные нами данные хронофизиологических исследований о циркадном возникновении острого болевого синдрома может служить основой для изучения возникновения боли другого характера, например нейропатического, смешанного генеза в неврологии, онкологии и, соответственно – разработки схем упреждающей анальгетической терапии

Список использованных сокращений

АД – артериальное давление

АКТГ – адренокортикотропный гормон

ВАШ – визуально - аналоговая шкала

ГАМК – гамма- аминомасляная кислота

ГГНС – гипоталамо -гипофизарно-надпочечниковая система

ВБС – выраженный болевой синдром

СРШ – словесная рейтинговая шкала

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

SpO₂ – напряжение кислорода в артериальной крови в %

Выводы

1. У подавляющего числа пациентов (от 90,2% до 92,0%) в первые трое суток после выполнения оперативных вмешательств высокой травматичности интенсивный болевой синдром, требующий применения опиатных анальгетиков, возникает в промежуток времени с 00:00 до 04:00 часов. Далее, по частоте, интенсивная боль у пациентов (4,8-5,5%) возникает в ранние утренние часы - с 04:00 до 08:00. У небольшого числа пациентов (3%) болевой синдром регистрируется в промежуток времени с 20:00 до 24:00 часов.

2. Как у мужчин, так и у женщин пик возникновения интенсивного послеоперационного болевого синдрома приходится на промежуток времени от 00:00 до 04:00 часов. У 10,3% пациенток женского пола на третьи сутки не регистрируются интенсивные боли, тогда как среди пациентов мужского пола на третьи сутки не жалуются на боли только 0,8% лиц.

3. В группе относительно пожилых пациентов (48-60 лет) появление послеоперационного болевого синдрома растягивается с поздних вечерних (20:00 - 24:00) и до ранних утренних часов (04:00 - 08:00), хотя пик, как и у пациентов более молодых групп, приходится на промежуток времени с 00:00 до 04:00 часов.

4. У пациентов с проведением плановых оперативных вмешательств на крупных суставах нижних конечностей регистрируется наличие двух пиков возникновения болевого синдрома: первый (у 85-86% пациентов) с 00:00 до 04:00 часов и второй (у 12-13% пациентов) – с 04:00 до 08:00 часов. У всех пациентов после выполнения плановых полостных оперативных вмешательств регистрируется один пик интенсивной послеоперационной боли – с 00:00 до 04:00 часов. Пациенты после выполнения полостных оперативных вмешательств в 2 раза чаще нуждаются в повторном обезболивании.

5. У оперированных пациентов на протяжении трех суток послеоперационного периода уровень нейропептидов и кортизола в крови статистически достоверно выше, чем у здоровых лиц, как в дневное, так и в ночное время суток. В ночное время суток содержание как нейропептидов, так и

кортизола значительно ниже, что коррелирует с возникновением интенсивного болевого синдрома.

6. Уровень содержания нейропептидов (мет-энкефалина, лей-энкефалина, бета-эндорфина) кортизола в слюне, как у здоровых лиц, так и у послеоперационных пациентов имеет такую же направленность, как и в крови, то есть – увеличение в дневное время суток и снижение в ночное время суток.

7. Назначение упреждающей аналгезии промедола 2% 1,0 мл внутримышечно в 23:00 часов приводило к тому, что у 77% пациентов интенсивный болевой синдром не развивается, то есть послеоперационный период протекает более комфортно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные, с позиций хронофизиологии, данные позволяют планировать назначение упреждающей анальгетической терапии с целью предупреждения возникновения интенсивного болевого синдрома и, следовательно – повысить комфортность течения послеоперационного периода.

2. У подавляющего числа пациентов (от 90,2% до 92,0%) в первые трое суток после выполнения оперативных вмешательств высокой травматичности интенсивный болевой синдром, требующий применения опиатных анальгетиков, возникает в промежутки времени с 00:00 до 04:00 часов. Следует помнить, что у пациентов с проведением плановых оперативных вмешательств на крупных суставах нижних конечностей регистрируется наличие двух пиков возникновения болевого синдрома: первый (у 85-86% пациентов) с 00:00 до 04:00 часов и второй (у 12-13% пациентов) – с 04:00 до 08:00 часов.

3. Назначение упреждающей аналгезии, то есть ведение опиоидных анальгетиков в 23:00 (до появления интенсивной боли) позволяет предупредить развитие интенсивного болевого синдрома у большинства пациентов, то есть обеспечить более комфортное протекание послеоперационного периода.

4. Для оценки активности эндогенной антиноцицептивной системы путем определения нейропептидов мет-энкефалина, лей-энкефалина, бета-эндорфина и кортизола достаточно их определения в слюне, что исключает многократный забор проб крови на протяжении суток.

Список литературы

1. Абазова И.С., Оптимизация анестезиологического обеспечения экстренных хирургических вмешательств с позиций хронофизиологии [Текст] / И.С. Абазова, В.Д. Слепушкин, Э.М. Беказиева // Вестник интенсивной терапии.- 2016.- Приложение.- С.5-6
2. Алисов А.П. Содержание бета-эндорфина, метэнкефалина и АКТГ в плазме крови при электромедикаментозной анестезии. [Текст]/ А.П. Алисов, Д.Х. Биккинеева, Л.И. Винницкий [и др.] // Анестезиология и реаниматология-1996.-№3.- С.9-14
3. Асланян Н.Л. (под ред.). Косайнор- анализ биологических ритмов[Текст] /Н.Л. Асланян. // Ереван, 1979.- 20 с.
4. Андрюшкин В.Н., Даларгин- дополнительное средство защиты при хирургических операциях. [Текст] / В.Н. Андрюшкин, М.И. Руденко, С.Ю. Залетов.// Матер. Всесоюзн. симпозиума «применение малых регуляторных пептидов в анестезиол. и интенсив. тер.». Москва, 1991.- С.4-6
5. Багдасарян Р.А. Частотно-индивидуальный косайнор-анализ. Частота биоритмов – критерий раннего выявления патологии. [Текст] /Р.А. Багдасарян // (Методические рекомендации). Ереван, 1980.- 30 с.
6. Багомедов В.Р. Особенности анестезиологического пособия у курящих больных [Текст]. /В.Р. Багомедов, В.Д. Слепушкин, М.Б. Тотикова //В кн.: « Актуальн. вопр. современной медицины». Матер. научно-практич. конф. Владикавказ, 2012.- С.10
7. Баранцевич Е.Р. Рациональная терапия дорсалгий [Текст] /Е.Р. Баранцевич // Managerain.-2017.- №2.- С.3-7
8. Беляков В.А.,. Наркотические анальгетики. [Текст] /В.А. Беляков, И.К. Соловьев //- Н. Новгород, 2001.-112с.
9. Бобков А.И., Влияние даларгина на глюкокортикоидную активность надпочечников при стрессе [Текст] /А.И. Бобков, В.В. Семенова

// Бюллетень Всесоюзн. кардиол. Научного центра АМН СССР.-1986.-№2.- С.59-62

10. Богданов А.И., Стресс - вызванная аналгезия и кортикостероиды. [Текст] /А.И. Богданов, Н.И. Ярушкина. // В кн.: «Патофизиология и фармакология боли». Тезисы Всерос. конф. М., 1993.- С.93

11. Болякина Г.К. Клиническая эпидемиология. Доказательная медицина. [Текст] / Г.К. Болякина // Критические состояния Клиническая анестезиология и реаниматология.-2008.-Т.5.- №3.- С.48-62

12. Бунятян А.А. Лекарственные препараты, применяемые в анестезиологии. [Текст] / А.А. Бунятян //Москва «Медицина», 1977.-127 с.

13. Буров Н.Е. Послеоперационная региональная аналгезия в урологии и ортопедии-травматологии [Текст] / Н.Е. Буров, А.А. Акопян, М.Ф. Расулов [и др.] // Анестезиология и реаниматология. - 1988. - № 1. - С.45-47.

14. Бутров А.В. Комбинированный анальгетик Залдиар - новое в лечении послеоперационной боли [Текст] /А.В. Бутров, А.Ю. Борисов // Рус.мед. журн.: РМЖ. - 2005. - Т.13,№5.-С.1647-1649.

15. Военнов О.В. Способ оценки интенсивности послеоперационных болей [Текст] / О.В. Военнов, Г.А. Бояринов//Новости анестезиологии и реаниматологии.-2009.-№1.- С.105

16. Волчков В.А. Болевые синдромы в анестезиологии и реаниматологии [Текст] /В.А. Волчков, Ю.Д. Игнатов, В.И. Страшнов. //Москва «МЕДпресс- информ», 2006.-320 с.

17. Голосков Н.П. Влияние электроанестезии и нейролептаналгезии на концентрацию бета-эндорфина в плазме крови при оперативных вмешательствах в онкологии [Текст] / Н.П. Голосков, А.И. Салтанов, Н.Е. Мистакопуло [и др.] // Анестезиология и реаниматология.-1989.-№3.- С.49-51

18. Горобец Е.С. Основы современного представления о послеоперационном обезболивании [Текст]/ Е.С. Горобец //Материалы сателлит. симп. в рамках 7-го Рос. Нац. конгр. «Человек и лекарство». - М., 2000. - С.3-13.
19. Дарбинян Т.М. Концентрация бета-эндорфина в крови как критерий адекватности общей анестезии [Текст] / Т.М. Дарбинян, М.В. Затевахина, Б.А. Кузнецова.[и др.] // анестезиология и реаниматология.- 1993.-№2.- С.9-12
20. Дейнего В.Н. Гигиена труда врачей хирургов [Текст] / В.Н. Дейнего, В.А. Капцов Современные проблемы //Профилактическая и клиническая медицина.-2014.-№1.- С.26-28
21. Дильман В.М. Большие биологические часы. [Текст] / В.М. Дильман //Изд-во «Знание». М., 1986.- 255 с.
22. Ельский В.Н. Роль опиоидной системы в регуляции функций гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы при травматическом шоке [Текст] / В.Н. Ельский, В.Д. Слепушкин, Р.А. Самсоненко [и др.] //Патол. физиол. и эксперим. тер.- 1985.- №6.-С.15-19
23. Емельянов И.П. Структура биологических ритмов человека в процессе адаптации. Статистический анализ и моделирование. [Текст]/ И.П. Емельянов// Издательство «Наука». Сибирское отделение. Новосибирск, 1986.- 180 с.
24. Женило В.М. Современные представления о функционировании ноцицептивной и антиноцицептивной систем организма [Текст] / В.М. Женило, П.А. Азнаурьян, Ю.Б. Абрамов // Вестник интенсивной терапии.- 2000.-№2.- С.30-35
25. Женило В.М. Современные представления о фармакогенетике боли и ее лечения [Текст] /В.М. Женило, О.А. Махарин (обзор литературы)// Новости анестезиологии и реаниматологии.- 2015.-№3.- С.71-74

26. Загоруйко О.И. Проблема хронической послеоперационной боли в России [Текст] /О.И. Загоруйко, Л.А. Медведева, Ю.В. Белов // Российский журнал боли.- 2017.- №1.- С.67-68
27. Захарова Л.А. Опиоидэргическая система в сочетании регуляции боли и иммунитета [Текст] / Л.А. Захарова, А.М. Василенко // Известия РАН. Сер.биол.-2001.-№3.- С.339-352
28. Золоев Г.К. Концентрация бета-эндорфина, мет-энкефалина в крови хирургических больных при критических состояниях [Текст] / Г.К. Золоев, Ю.И. Янгаев, В.Д. Слепушкин с соавт.// Анестезиология и реаниматология.- 1988.- №6.-С.21-24
29. Золоев Г.К.,Концентрация бета-эндорфина и мет-энкефалина в плазме крови больных инфарктом миокарда [Текст] / Г.К. Золоев, В.Д. Слепушкин, Е.С. Аргинтаев [и др.] // Кардиология- 1989ю - Т.29.-№5.- С.85-86
30. Иванов Н.А. Особенность обезболивания больных пожилого и старческого возраста при операциях на тазобедренном суставе[Текст] /Н.А. Иванов, М.С. Шайх-Заде, О.П. Лисовский [и др.] // Вестн. интенсив. терапии. - 2006. - №5. - С.44-45.
31. Игнатов. Новые возможности применения центральных адренопозитивных препаратов в анестезиологии [Текст] /Ю.Д. Игнатов, В.И. Страшнов, А.А. Зайцев // анестезиология и реаниматология.-1994-№4.- С.33-36
32. Калоева С.К.Специфика анестезиологического пособия у опиоидзависимых больных при операциях на бронхо-легочной системе. [Текст] /С.К. Калоева, Б.М. Малиев // В кн.: «Молодые ученые- медицине». Матер. VI научн. Конф. молодых ученых. Владикавказ, 2016.- С.126-128
33. Карелов А.Е. Фармакологический подход к диагностике механизмов болевого синдрома [Текст] /А.Е. Карелов // Вестник интенсивной терапии.-2009.-№5.- С.123-125

34. Карпов И.А. Послеоперационное обезболивание в абдоминальной хирургии: боль в абдоминальной хирургии, эпидемиология и клиническое значение[Текст] /И.А. Карпов, А.М. Овечкин // Новости анестезиологии и реаниматологии.- 2005.- №4.- С.1-15

35. Касавина Б.С. Суточные ритмы в железах внутренней секреции [Текст] / Б.С. Касавина, Ю.А. Романов // Успехи современной биологии.- 1966.- Т.62.-Вып 2(5).- С.248-264

36. Кати́нас Г.С. Аналитическая хронобиология. [Текст] /Г.С. Кати́нас, С.М. Чибисов, Г.М. Халаби, [и др.]. //Москва-Бейрут, 2017.- 238 с.

37. Капустинская Н.Б. Выбор методов анестезиологического обеспечения в детской стоматологии [Текст] / Н.Б. Капустинская, П.А. Железный, Н.И. Прутовых //Вестник интенсивной терапии.-2003.- №3.- С.62-63

38. Кобыченкова С.А. Особенности проведения анестезиологического пособия у женщин различного возраста [Текст] /С.А. Кобыченкова, В.Д. Слепушкин, Л.В. Цаллагова [и др.] // Успехи современного естествознания.-2015.-№8.- С.18-20

39. Колесников А.Н. Выбор компонентов анестезиологического обеспечения у пациентов с синдромом внутричерепной гипертензии (клинико - экспериментальное исследование). Автореф. дис. доктора медицинских наук. Донецк, 2016.-40 с.

40. Курганова Ю.Б. Роль мелатонина в терапии хронической боли в спине[Текст] / Ю.Б. Курганова, А.Б. Данилов //Российский журнал боли.- 2017.-№1.- С.40-41

41. Ланг Т.Как описывать статистику в медицине [Текст] / Т. Ланг, М. Сесик М. // Практика и медицина, 2016.- 480 с

42. Лихванцев В.В. Основные направления применения малых регуляторных пептидов в анестезиологии [Текст] /В.В. Лихванцев // Матер.

Всесоюзн. симпозиума «применение малых регуляторных пептидов в анестезиол. и интенсив. тер.». Москва, 1991.- С.28-30

43. Лихванцев В.В. Роль некоторых современных препаратов для анестезии в интраоперационной защите пациента [Текст] / В.В. Лихванцев А.В. Ситников, В.В. Субботин [и др.]// В кн.: « Человек и лекарство». Российский национальный конгресс.М., 1995.- С.41

44. Лихванцев В.В. Перспективы использования ненаркотических анальгетиков в современных методах общей анестезии [Текст] / В.В.Лихванцев, В.И Смирнова, А.В. Ситников, О.А. Гребенчиков //Анестезиология и реаниматология.- 1994.- №5.- С.17-21

45. Лишманов Ю.Б. Исследование антистрессорного эффекта D-ала²-лей⁵-арг⁶-энкефалина [Текст] / Ю.Б. Лишманов, Е.Н. Амосова, В.Д Слепушкин, [и др.] //Бюллетень эксперим. биол. и мед.-1984.-№8.-С.199-200

46. Лишманов Ю.Б.Энкефалины и гормонально-метаболические реакции при различных по тяжести видах стресса в эксперименте [Текст] / Ю.Б Лишманов, Т.В. Ласукова, Л.А. Алекминская //Бюллетень эксперим. биол. и мед.- 1985.-№3.- С.269-271

47. Малышев Ю.П. Зависимость гемодинамики от использования даларгина в условиях разных видов анестезии при абдоминальных операциях у больных с сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями [Текст] / Ю.П. Малышев, К.А. Долмова Матер. // Плеума правления ФАР. Геленджик, 2011.- С.98-99

48. Малышев Ю.П. Использование даларгина в анестезиологии[Текст] / Ю.П. Малышев, И.Б Заболотских, С.В. Чуприн С.В. [и др.]. // Вестник интенсивной терапии.-2012.-№5.- С.91-93

49. Морган Д.Э. Клиническая анестезиология [Текст] /Д.Э. Морган, Б.С Михаил, М.Д. Мерри // Клиническая анестезиология. 4-е издание. Книга первая. Москва. Издательство БИНОМ, 2011.- 457 с.

50. Муравьева А.А. Критерии адекватности регионарной анестезии при операциях на прямой кишке: автореф. дисс.... канд. мед. Наук: 14.01.20/ Муравьева Алла Анатольевна. Ростов-на-Дону, 2012.- 24 с.

51. Овечкин А.М., Обезболивание и управляемая седация в послеоперационный период [Текст] /А.М. Овечкин, Д.В Морозов, И.П. Жарков реалии и возможности//Вестник интенсивной терапии.-2001.- №4.- С.1-14

52. Осипова Н.А. Нерешенные проблемы опиоидной терапии послеоперационной боли в России [Текст] / Фокус на налбуфин // Тезисы XIII съезда Федерации анестезиологов и реаниматологов. Санкт-Петербургу-2012.- С.277

53. Патлай И.В. Тяжелый болевой синдром после операции: проблемы прогноза и лечения [Текст] /И.В. Патлай, Р.Ш. Алеева, А.Е. Карелов // Матер. Пленума правления ФАР, 2011.- С.123-125

54. Патрикеев С.А. Даларгин- компонент анестезиологического пособия при гинекологических операциях [Текст] /С.А. Патрикеев, Н.Г. Обухов //Тезисы докл.VI Всерос. съезда анестезиологов и реаниматологов. 1998.- С.620

55. Пузин М.Н. Роль биологически активных веществ в реализации болевого синдрома [Текст] / М.Н. Пузин, Н.Е. Кушинский, М.И Рушанов [и др.] (обзор) // невропатол. и психиатрии.-1989.-Т.89.-№ 11.- С.129-135

56. Пшенникова М.Г. Роль опиоидных пептидов в реакциях организма на стресс[Текст] /М.Г. Пшенникова //Патологич. физиол. и эксперим. тер.-1987.-№3.- С.85-90

57. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных [Текст] / О.Ю. Реброва // Изд-во «Медиа Сфера». М., 2003.- 305 с.

58. Селье Г. Некоторые аспекты учения о стрессе [Текст] / Г. Селье // Природаю-1970.-№1.- С.35-45

59. Селье Г. На уровне целого организма [Текст] / Г. Селье // Издательство «Наука». Москва, 1972.-122 с.

60. Ситников А.В. Синтетический аналог лей-энкефалина даларгин потенцирует и пролонгирует анальгетический эффект фентанила во время общей анестезии [Текст] / А.В. Ситников, В.В. Лихванцев, В.И. Смирнова [и др.]. В кн.: «Патофизиология и фармакологии боли» //Тезисы конференции. М., 1993.- С 145

61. Слепушкин В.Д. Нейропептиды. Их роль в физиологии и патологии [Текст] / В.Д. Слепушкин, Г.К. Золоев, В.А. Виноградов [и др.]. // Издательство Томского университета. Томск, 1988.-143 с.

62. Слепушкин В.Д. Содержание мет-энкефалина в плазме крови людей и крыс, подвергшихся охлаждению [Текст] /В.Д. Слепушкин, Г.К. Золоев, Е.С. Аргинтаев [и др.].// В кн.:«Нейрогуморальные механизмы висцеральных органов и систем». Тез. Всесоюзн. Конф. Томск, 1989.-С.223-224

63. Слепушкин В.Д. Содержание бета-эндорфина, мет - и лей-энкефалина в плазме крови больных с геморрагией [Текст]/ В.Д. Слепушкин Ю. Гросслер // Анестезиология и реаниматология.- 1990.-№6.- С.15-17

64. Слепушкин В.Д. Теоретические и клинические аспекты использования энкефалинов в реаниматологии и анестезиологии / [Текст] В.Д. Слепушкин // Матер. Всесоюзн. симпозиума «применение малых регуляторных пептидов в анестезиол. и интенсив. тер.». Москва, 1991.- С.4-6

65. Слепушкин В.Д. Современные представления о механизмах развития общего адаптационного синдрома [Текст] / Ю.Б. Лишманов, Г.К. Золоев, И.А. Прум Современные представления о механизмах развития общего адаптационного синдрома//Бюллетень Сибирского отделения АМН СССР.- 1983.- №6.- С.91-100

66. Слепушкин В.Д. Современные представления о некоторых нетрадиционных нейроэндокринных механизмах стресса [Текст] /В.Д.

Слепушкин, Ю.Б. Лишманов, Г.К. Золотов [и др.] // Успехи физиологических наук.- 1985.- Т.16.-№4.- С.106-118

67. Слепушкин В.Д. Клинико-фармакологические аспекты антиноцицепции в анестезиологии и реаниматологии [Текст] /В.Д. Слепушкин, С.В. Васильев, А.Н. Шестера [и др.] // В Кн.: «Патофизиология и фармакология боли». Тезисы Всесоюзн. конф. М., 1993.- С.146

68. Слепушкин В.Д. Нейропептиды в анестезиологии и реаниматологии [Текст] /В.Д. Слепушкин // Анестезиология и реаниматология-1997.-№2.-С.83-84

69. Слепушкин В.Д. Освещенность и седация больных в ОРИТ. Роль мелатонина [Текст] / В.Д. Слепушкин//Сборник материалов XI съезда анестезиологов и реаниматологов РФ. С.-Петербург, 2008.- С.662

70. Слепушкин В.Д. BIS-мониторинг и церебральная оксиметрия в анестезиологии и интенсивной терапии [Текст] / В.Д. Слепушкин, М.Ю. Осканова, М.А. Дзуцев [и др.]// Владикавказ, 2011.-70 с.

71. Слепушкин В.Д. Мониторинг церебральных функций в анестезиологии и интенсивной терапии [Текст] / В.Д. Слепушкин, В.М. Женило, М.Ю. Осканова, М.В. Женило // Владикавказ-Ростов-на-Дону – Назрань, 2014.-202 с.

72. Слепушкин В.Д. Факторы, направленные на снижение у пациентов анестезиолого-операционного риска [Текст] /В.Д. Слепушкин, Г.Г. Бестаев, Р.З. Саламов с соавт. // (Учебно-методическое пособие). Владикавказ, 2017.- 19 с.

73. Смагин В.Г. Лиганды опиатных рецепторов [Текст] /В.Г. Смагин, В.А. Виноградов, С.А. Булгаков // Москва. Издательство «Наука», 1983.- 271 с.

74. Созиева А.К. Факторы, влияющие на активность ноцицептивной системы у больных в послеоперационном периоде [Текст] / А.К. Созиева,

В.Д. Слепушкин // Вестник интенсивной терапии.- 2014.-Приложение к №5.- С.56

75. Спасова А.П. Хронические болевые синдромы как следствие перенесенного критического состояния[Текст] /А.П. Спасова, В.В. Мальцев клиническая физиология, диагностика, лечение// Вестник интенсивной терапии.- 2017.-№4.-С.19-28

76. Терениус Л. Роль эндорфинов в эндогенном обезболивании [Текст] / Л. Терениус // В кН.: « Эндорфины». М.: Мир, 1981.- С.315-325

77. Тихова Г.П. Четырехпольная таблица частот - Бритва Оккама в мире статистики[Текст] / Г.П. Тихова // Регионарная анестезия и лечение боли.-2012.-Т.6.-№3.- С.69-75

78. Чумаченко Е.Д. Послеоперационная боль и ее мониторинг с помощью индекса ANI [Текст] / Е.Д. Чумаченко//Новости анестезиологии и реаниматологии.- 2015.- №3.- С.63-66

79. Чурюканов М.В. Лечение невропатической боли с позиций доказательной медицины/ М.В. Чурюканов, Э.А. Катушкина М., // 2016.-10 с

80. Шень Н.П. Послеоперационная боль с точки зрения врача и больного (многоцентровое проспективное наблюдение) [Текст] /Н.П. Шень, В.В. Логвиненко, П.Б. Василенко [и др.]. // Регионарная анестезия и лечение острой боли.-2010.- Т VI.- №1.- С.18-21

81. Шлозников Б.М. Даларгин- основное средство интраоперационной защиты больного при коррекции дефекта межпредсердной перегородки в условиях искусственного кровообращения новый метод анестезии [Текст] /Б.М. Шлозников, В.В. Лихванцев, А.Ю. Кузнецов [и др.]. // Анестезиология и реаниматология-1989.- №4.- С.21-25

82. Яснев Д.С. Оптимизация анестезиологического обеспечения при операциях на стопе [Текст]/Д.С. Яснев, А.В. Забусов, С.В. Ларионов [и др.] // Общая реаниматология.- 2006.- Т.2.- №2.- С.48-53

83. Alimian M. Analgesic effects of paracetamol and morphine after elective laparotomy surgeries [Text] / M. Alimian, A. Pourmajafian, A. Kholdebarin [et al.] // *Anesthesiol. Pain Med.* - 2014. - V.4. - N2. - P.129-132
84. Althaus A. Development of a risk index for the prediction of chronic postsurgical pain [Text] / A. Althaus, A. Hinrichs-Rocker, R. Chapman [et al.] // *Eur. J. Pain.* - 2012. - V.16. - P.901-910
85. Apfelbaum J.L. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged [Text] / J.L. Apfelbaum, C. Chen, S.S. Mehta, T.J. Gan // *Entst. Analg.* - 2003. - V.97. - P.534-540-546-547
86. Apfelbaum J.L. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged [Text] / J.L. Apfelbaum, C. Chen, S.S. Mehta, T.J. Gan // Department of Anesthesia and Critical Care, The University Chicago Hospitals, Chicago, Illinois 60637, USA, 2004
87. Aslanian N.L. In the methodology of chronobiological investigation in clinical medicine [Text] / N.L. Aslanian, E.M. Krishchian, D.G. Assatrian // *Social Diseases and Chronobiology.* - 1987. - V.3. - P.156-161.
88. Beloeil H. Early postoperative neuropathic pain assessed by the DN4 score predicts an increased risk of persistent postsurgical neuropathic pain [Text] / H. Beloeil, B. Sion, C. Rousseau [et al.] // *Eur. J. Anaesthesiol.* - 2017. - V.34. - N10. - P.652-657
89. Berge D.J. Pre – operative and post-operative effect of a pain management programme prior to hip replacement: a randomized controlled trial [Text] / D.J. Berge, S.J. Dokin, I.J. Gilmour // *Pain.* - 2004. - V.110. - N1-2. - P.33-39
90. Bonato M. Salivary cortisol concentration after high-intensity interval exercise^ Time of day and chronotype effect / M. Bonato, A. Torre, M. Seresella [et al.] // *Chronobiology Intern.* - 2017. - V.34. - N6. - P.698-707

91. Brennan F. Pain management: a fundamental human right [Text] / F. Brennan, D.B. Carr, M. Cousins // *Anesth. Analg.*-2007.-V.105.-N1.-P.205-221
92. Brewer R. Diabetic thoracic radiculopathy: an unusual cause of post-thoracotomy pain[Text] /R. Brewer // *Hain.*-2003.-V.103.-N1-2.-P.221-223
93. Brodner G. Acute pain management: analysis, implication and consequence after prospective experience with 6349 patient [Text] /G. Brodner, N. Mertes, Buerkle [et al.] // *Eur.J. Anaesth.*, 2000.-V.13.- N9.- P.566-575
94. Cepeda M.S. What decline in pain intensity is meaningful to patients with acute pain [Text] / M.S. Cepeda, J.M. Africano, R. Polo [et al]. // *Pain.*-2003.-V.105.- N1-2.- P.151-157
95. Cheeseman JF, The effect of time of day on the duration of neuromuscular blockade elicited by rocuronium [Text] / J.F. Cheeseman, A.F. Merry M.D. Pawley de R.L. Souza,G.R. Warman // *Anaesthesia.*- 2007.- V. 62 .- P.1114–1120.
96. Cgoi J.C. Testosterone and cortisol modulate pain sensation[Text] /J.C. Cgoi, J. Eur. // *Anesth.*-2012.-June 9-12.- P.209
97. Chou R.Guidelines on the Management of Postoperative Pain Management of Postoperative Pain[Text] / R. Chou, D.B. Gordon, O.A. Leon-Casasola [et al]: a Clinical Practice Guideline// *J.Pain.*-2016.-V.17.-N2.-P.131-157
98. Cornet C.L. anesthesiste- reanimateur et la douleur postopetatoire [Text] /C. L. CornetFnn. Med. // *Nancy et Lorraraine.*-1999.-V.38.-N3.- P.109-112
99. Duale C.Investigating Group. Neurohathic aspects of persistent postsurgical pain:a French multictnter survey with a 6-mobnth prospective follow [Text] / C. Duale, L. Ouchchane, P. Schoeffler [et al]. *EDONIS: -up*//*J. Pain.*-2014.-V.15.-P.24-26

100. Dubois M. [et al.] Surgical stress in humans in accompanied by an plasma beta-endorphin immunoreactivity[Text] / M. Dubois // Life Sci.-1981.-V.29.-N12.-P.1249-1254
101. Edwards R.R. Age-related differences in endogenous pain modulation: a comparison of diffuse noxious inhibitory controls in healthy older and younger adults [Text] / R.R. Edwards, R.B. Fillingim, T.J. Ness // Pain/-2003/-V.101.-N1-2/-P.155-165
102. Eisenbarth H. Sensitation to bradykinin B1 and B2 receptor activation in UV-B irradiated human skin[Text] / H. Eisenbarth, R. Rukwied, M Petersen, M. Schmelz // Pain/-2004.-V.110.-N1-2/-P/197-204
103. Eisenberg E. Post-surgical neuralgia [Text] / E. Eisenberg //Pain.-2004.-V.111.-N1-2.-P.3-7
104. European Minimum Standards for the Management of Postoperative Pain.- 1988
105. Fletcher D. Chronic postsurgical pain in Europe: an observational study [Text] / D. Fletcher, U.M. Stamer, E. Pogatzki- Zfhn [et al.] // Eur.J. Anaesthesiol.-2015.-V.32.- P.725-734
106. Flores J.A. Opiate antinociception is attenuated following lesion of large dopamine neurons of the periaqueductal grey: critical role for D₁ (not D₂) dopamine receptors [Text] / J.A. Flores, F.E. Banoua, B. Galan-Rogrigues, E. Fernandez-Espejo // Pain/-2004/-V/110/-N1-2/- P/205-214
107. Institute of Medicine. Relieving pain in America: a blue print for transforming prevention, care, education and research. Washington, DC: National Academy of Sciences, 2011
108. GanT.J. patient satisfaction, and perceptions of postsurgical pain: Results from a US national survey [Text] /T.J. Gan, A.S. Habib, T.E. Miller [et al.] Incidence // Cbrr Med Res Opun.-2014.-V.30.- P.1490160
109. Gerbershagen K., Pain prevalence and risk distribution among in-patients in a German teaching hospital[Text] / K. Gerbershagen, H. Gerbershagen, J. Lutz [et al.] //Clin. J. Pain.-2009.-V.25.-N5.- P.431-437

110. Gilron I. Chronobiological Characteristics of Neuropathic Pain^ Clinical Predictors of Diurnal Pain Rhythmicity [Text] / I. Gilron, J. Bailey, E. Vandernkerkhof // Clin.J.Pain.-2013.-V.29.-N9.-P.755-759
111. Grinevich V. Oxitocin: pain relief in skin[Text] / V. Grinevich A. Charlet // PAIN.-2017.- V.158.- Issue 11.- P.2061-2063
112. Guillemin R. Endorphines, peptides, d'origin hypothalamus et neurohypophysaire a activite morphinomimetique. Isolement structure moleculaire de β -endorphine [Text] / R. Guillemin, N. Ling, R. Burgs // C.r. Acad. Sci.(P0.-1976.-V.283.- P.783-785
113. Halberg F. Chronobiology. [Text] // Ann. Rev. Physiol.- 1969.- V.31.- P. 675 – 725.
114. Halberg F. Chronobiologic glossary of the Intern Soc for the Study of Biologic Rhythms[Text] / F. Halberg, G.S. Katinas, Y Chiba, Garcia Sainz [et al.] // Intern. J. Chronobiol.-1973.-N 1.- P.31-36
115. Halberg F. Feedsidewards: intermodulation (strictly) among time structures, chronomes, in and around us. and cosmo-vasculo-neuroimmunity/ [Text] F. Halberg, G. Cornelissen, S. Katinas [et al.] // Fnn. NY Acad.Sci.- 2000.-N 917.- P.348-376
116. Halberg F. Time structures (chronomes) in us and around us. [Text] /F. Halberg, S. Chibisov, I. Radysh [et al.] //Moscow: PFUR, 2005.- 186 p
117. Hodges P.W. nteraction between pain, vovement, and physical activity: short-term benefits, long-term consequences, and targets for treatment [Text] /P.W. Hodges, R.J. Smeets, //Clin. J. Pain.-2015.-V.321.- P.97-107
118. Hughes J. Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonists activity [Text] / J. Hughes, T.W. Smith, H.W. Kosterlitz [et al.] // Nature.-1975.-V.258.- P 577-579
119. Hurley R. On a mission to relieve the global epidemic of untreated pain// BMG.-2017.-V.358.-P.4022

120. Jones A.K. Cerebral decrease in opioid receptor binding in patients with central neuropathic pain measured by [^{11}C] diprenorphine binding and PET [Text] / A.K. Jones, H. Watabe, V.J. Cunningham, T. Jones // Eur/J/ Pain.-2004.-V.8.-N5.-P. 479-485

121. Jones T.L. Afferent fiber-selective shift in opiate potency following targeted opioid receptor knockdown [Text] / T. L. Jones, S.M. Sweitzer, S.P. Wilson, D.C. Yeomans // Pain.-2003.-V.106.-N3.- P.365-371

122. Julius D. Molecular mechanisms of nociception [Text] / D. Julius, A.I. Basbaum // Nature.-2001.-V.413.-N13.- P.203-210

123. Katakami H. Involvement of gamma-Aminobutyrate Release Induced by a Met⁵-Enkephalin Analog in Conscious Rats [Text] / H. Katakami, Y. Kato, N. Matsushita [et al.] Possible // Endocrinology.-1981.-V.109.-N4.-P.1033-1036

124. Kehlet H. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention [Text] / H. Kehlet, T. Jensen, C. Woolf // Lancet.-2006.-V.367.-P.1618-1625

125. Kim D.H. Smoking May Increase Postoperative Opioids Consumption in Patients Who Underwent Distal Gastrectomy With Gastroduodenostomy for Early Stomach Cancer: A Retrospective Analysis [Text] / D.H. Kim, J.Y. Park, M.H. Karm // Clin.J. Pain.-2017.-33(10).- P.905-911

126. Koge A. Circadian and episodic variation in plasma corticotrophin and adrenal steroid hormones in healthy men [Text] / A. Koge, B. Weber, M. Schoneshofer // Z. Clin. And. Clin. Biochem.-1980.-V.18.-N10.- P.740-742

127. Kopp S. Anesthesia and Analgesia Practice Pathway Options for Total Knee Arthroplasty: An Evidence-Based Review by the American and European Societies of Regional Anesthesia and Pain Medicine [Text] / S. Kopp, J. Borghlum, A. Buvanendram [et al.] // Regional Anesthesia and Pain Medicine.-2017.-V.42.-Issue 6.- P.683-697

128. Lim A.T.W. Stress-induced changes in plasma, pituitary and hypothalamic immunoreactive β -endorphin: effects of diurnal variation,

adrenalectomy, corticosteroids, and opiate agonists and antagonists [Text] / A.T.W. Lim, J.W. Funder // Neuroendocrinology.-1983.-V.36.-N3.-P.225-234

129. Lord J.A.F. Endogenous opioid peptides^ multiple agonists and receptor[Text] / J.A.F Lord, A.A. Water field, J. Hughes // Nature.-1977.-V.267.-P.495-499

130. Lutz L.J., Lamer T.J. Management of postoperative pain: review of current techniques and methods// Mayo Clinic Proceedings.-1990.-V.65.- P.584-596

131. Ma Z., Go {., Zhang W., Ran B. The effect of cannabinoid receptor 2 agonist JWHO15 on the hyheralgnesia induced by remifentanil [Text] /Eur.J.Anaesthesiol.-2012.- V.291.-Suppl.501.- P.195

132. McIntosh T.K. Prolonged disruption of plasma beta-endorhin dynamics after trauma in the nonhuman primate[Text] // Endocrinology.-1987.-V.120.-N5.- P.1734-1741

133. Mehlich D.R. The combination of low dose naloxon and morphine in patient-controlled (PCA) does not increase opioid requirement in the postoperative period [Text] //Pain.-2003.-V.101.-N1-2.-P.209-211

134. McCracen L.M. Social context and acceptance of chronic pain: the role of solicitous and punishing responses[Text] //Pain.-2005.-V.113.-N1-2.-P.197-204

135. Montes A.Chronic post-surgical pain hemiorhaphy, hysterectomy and thoracotomy ^ iycindence of pain at 3 and 12 months[Text] / A. Montes, G. Roca, S. Sabate, J.[et al.] // Eur. J. Anaesth.-2012-.Suppl.501.-P .187

136. Morgan M.M. Ciccuitry Linking opioid-sensitive nociceptive modulatory systems in periaqueductal gray and spinal cord rostral ventromedial medulla [Text] / M.M. Morgan, M.M. Heinricher, H.L. Fields // Neurosci.-1992.-V.47.-N4.- P.863-871

137. Pflug A.E. Physiology and control of postoperative pain[Text] / A.E. Pflug, J.J. Bonica // Arch.Surg.-1977.- V.112.-P 773

138. Pickar J.J. Response of plasma cortisol and b-endorphinimmunoreactivity to surgical stress [Text] / J.J. Pickar, M.R. Cohen, M. Dubois, [et al.] // Psychopharmacol. Bull.-1982.-V.18.-N3.-P.2080211
139. Prigent H. Stress and hormones [Text] / H. Prigent, V. Maxime, D. Annane // Ann. Franc. Anesth. Rean.-2003.-V.22.-P.CO16-CO31
140. Rai P.P.// Epidemiology of pain. In: Practical Management of Pain. [Text] / Rai P.P. (Ed). Chicago, Year Book Medical Publishers.-1986.- pp.14-19
141. Rodgers A. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results from overview of randomized trials [Text] / A. Rodgers, N. Walker, S. Schug [et al.] // Br. Med. J.-2000.-V.321.-N16.- P.1-12
142. Roemer D. Asinteticenkephalin with prolonged parenteral and oral analgesic activity [Text] / D. Roemer, H.H. Buescher, R.C. Hill [et al.] // Nature.-1977.-V.268.- P.547-549
143. Seifman M.A. Measurement of serum melatonin in intensive care unit patients: Changes in traumatic brain injury, trauma, and medical conditions [Text] / M.A. Seifman , K. Gomes, P.N. Nguyen [et al.]. //Front. Neurol.- 2014.- V.5.- P.237
144. Simonds W.F. Solubilization of active opiate receptors [Text] / W.F. Simonds, G. Koski, R.A. Streety [et al.] // Proc. Nat. Acad. Sci. US.-1980.- V.77.-P.4623-4627
145. Slepishkin V.D. Opioid peptides in pathological states [Text] / V.D. Slepishkin, G.K. Zoloev, V.I. Kun // Z. med. Lab. Diagn.-1989.-V.30.-N5.- P.281-282
146. Steyaert A. Acute and chronic neuropathic pain after surgery: Still a lot to learn [Text] / A. Steyaert, P. Lavandhomme // Eur. J. Anaesthesiol.- 2017.- V.34.- N10.- P.650-651
147. Stone A. B. The US Opioid Crisis. A role of Enhanced Recovery After Surgery [Text] / A.B. Stone, E.C. Wick, C.L. Wu // Anesthesia and Analgesia.-2017.- V.125.- N5.- P.1803-1805

148. Tao Deng-Chun Disi junyi daxue xuebao [Text] / Deng- ChunTao, Wei-Yong Liu, Wei-Yong, Cai Jian-Hui [et al.] // J.Forrh.Milit.Med.Univ.-2002.-V.23.- N6.- P.486-488
149. Taylor A.M. Assesment of physical function and participation in chronic pain clinical trials: IMMPACT [Text] /OMERACT recommendations/ A.M. Taylor, K. Phillips, K.V. Patel [et al.] // Pain.-2016.-V.157.-P.1836-1850
150. Treede R-D.A classification of chronic pain for ICD-11 [Text] /R-D.A Treede, W. Rief, A. Barke [et al.] // Hain.-2015.-V.156.-P.1003-1007
151. Turk D.C. Core outcome domains for chronic pain clinical trials: IMMPACT recommendation/D.C. Turk, R.H. Dworkin, R. R. Allen [et al.] //Pain.-2003.-V.108.- N1-2.- P.137-147
152. Urca G. Morphine and encephalin^ fnflgesic and epileptic proprtities [Text] / G. Urca, H. Fzenk, J.C. Liebeskind, A.N. Taylor // Science.-1977.-V.197.- P.83-86
153. Vandenkerkhof E. Epidemiology of chronic post surgical pain in Canada [Text] E. Vandenkerkhof, D. Goldstein //Abstr. Fnn. Franc/Anesh.Reanim.-2003.-P.665
154. Vetter T.R.UAB perioperative Surgical Home Group An analysis of methodologies that can be used to validate if a perioperative Surgical Home improves the patients-ctnteredness, evidence-based practice, quality, safety, and value of patient care [Text] / T.R. Vetter, N.V. Ivankova, L.A. Goeddel, [et al.] // Anaesthesiol.-2017.-V.119.-P.1261-1274
155. Wanderer J.P. Molecular Targets for Pain Management: More Than [Text] / J.P. Wanderer, MU, Just, N. MPhil, M.D. Naveen // Anesthesia and Analgesia.-2017.-V.125.-N5.-P.1427
156. Xu G.Y. Activation of silent mechanoreceptive cat C and Aq sensory neurons and their substance P expression following peripheralinflamaiton [Text] / G.Y. Xu, M.L. Huang, Z.Q. Zhao // J/Phesiol.-2000.-V.528.-N3.-P.339-348

157. Zaccagnina The perioperative Surgical Home: A New Role for the Acute Pain Service [Text] / M.P. Zaccagnina, A.M. Bader, C.N. Sang, D.J. Carrell // Anaesthesia a. Analgesia.-2017.-V.125.-N4.-P.1394-1402
158. Zimmermann K. S(+)-flurbiprofen but not 5-HT₁ agonists suppress basal and stimulated CGRP and PGE₂releas from isolated rat dura mater [Text] / K. Zimmermann, P.W. Reeh, B. Averbeck //Pain/-2003.-V.103.-N3.-P.313-320
159. Lirk P. It is too early to adopt opioid free anaesthesia today [Text] / Lirk P., Rathmell J.P.//European journal of Anaesthesiology (EJA).-2019.-V.36.-N4.-p. 250-254
160. Lavand'homme P. Damned if you don't use opioids during surgery[Text]/ Lavand'homme P.// European journal of Anaesthesiology (EJA).-2019.-V36.-N4.-p 247-249
161. Veyckemans F. Still a debate ? [Text]/ Veyckemans F.// European journal of Anaesthesiology (EJA).- 2019.-V36.-N4.-p 245-246

Список иллюстративного материала

1. Средний возраст всех пациентов составил $45,6 \pm 5,6$ лет.....	37
2. Косайнор анализ суточных биологических ритмов обезболивания у пациентов в 1-3 сутки послеоперационного периода.....	48
3. Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациентов (в %) в течение первых трех суток послеоперационного периода.....	49
4. Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациентов мужского пола (в %) в течение первых трех суток послеоперационного периода	53
5. Косайнор анализ биологического ритма обезболивания пациентов в первые трое суток послеоперационного периода	53
6. Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациентов женского пола (в %) в течение первых трех суток послеоперационного периода	56
7. Косайнор анализ структуры суточных биоритмов обезболивания пациентов женского пола в течение первых трех суток послеоперационного периода	56
8. Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома пациентов в возрасте 27-37 лет (в %) в течение первых трех суток послеоперационного периода	61
9. Косайнор анализ структуры суточных биоритмов обезболивания пациентов у пациентов в возрасте 27-37 лет в течение первых трех суток послеоперационного периода.....	61
10 . Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациентов в возрасте 38-47 лет (в%) в течение первых трех суток послеоперационного периода	64
11. Косайнор анализ структуры суточных биоритмов обезболивания у пациентов в возрасте 38-47 лет в течение первых трех суток послеоперационного периода.....	65

12. Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациентов в возрасте 48-60 лет (в%) в течение первых трех суток послеоперационного периода 68
13. Косайнор анализ структуры суточных биоритмов обезболивания у пациентов в возрасте 48-60 лет в течение первых трех суток послеоперационного периода
14. Сравнительные данные почасового возникновения интенсивного боевого синдрома у пациентов различных возрастных групп на третьи сутки послеоперационного периода (в%) 69
15. Косайнор анализ структуры суточных биоритмов обезболивания у трех возрастных групп на третьи сутки послеоперационного периода..... 70
16. Частота повторного введения опиоидного анальгетика лицам различных возрастных групп в послеоперационном периоде (в% от числа пациентов в каждой группе)..... 71
17. Сравнительные данные почасового возникновения интенсивного боевого синдрома у пациентов после выполнения полостных оперативных вмешательств в течение трех суток послеоперационного периода (в%) 76
18. Сравнительные данные почасового возникновения интенсивного боевого синдрома у пациентов после выполнения оперативных вмешательств на суставах в течение трех суток послеоперационного периода (в%) 79
19. Сравнительные данные почасового возникновения интенсивного боевого синдрома у пациентов после выполнения полостных оперативных вмешательств и на суставах на вторые сутки послеоперационного периода..... 80
20. Содержание нейропептидов и кортизола в крови у здоровых добровольцев в 12:00 и в 24:00 84
21. Содержание нейропептидов и кортизола в крови у лиц контрольной группы и у пациентов в послеоперационном периоде в 12:00..... 87
22. Содержание нейропептидов и кортизола в крови у лиц контрольной группы и у пациентов в послеоперационном периоде в 24:00..... 88

23. Количество пациентов, нуждающихся в обезболивании «по требованию» (К), и которым проводилась упреждающая аналгезия в ночные часы (У.а)	94
24. Схематическое изображение механизмов формирования послеоперационного болевого синдрома	105

Список таблиц

1. Динамика распространенности острого послеоперационного болевого синдрома по данным литературы	18
2. Динамика распространенности острого послеоперационного болевого синдрома по данным литературы	24
3. Нейрохимические посредники ноцицептивной и антиноцицептивной систем организма	35
4. Виды оперативных вмешательств у обследованных пациентов.....	36
5. Соотношение пациентов мужского и женского пола в различных возрастных группа	36
6. Соотношение возрастных групп, пола пациентов в зависимости от области оперативного вмешательства	37
7. Дартмутская болевая анкета	41
8. Статистические параметры из полей четырехпольной таблицы частот ...	45
9. Почасовое обезболивание пациентов в первые сутки послеоперационного периода	46
10. Почасовое обезболивание пациентов на вторые сутки послеоперационного периода	47
11. Почасовое обезболивание пациентов на третьи сутки послеоперационного периода	48
12. Почасовое обезболивание пациентов мужского пола в первые сутки послеоперационного периода	50
13. Почасовое обезболивание пациентов мужского пола на вторые сутки послеоперационного периода	51
14. Почасовое обезболивание пациентов мужского пола на третьи сутки послеоперационного периода	52
15. Почасовое обезболивание пациентов женского пола в первые сутки послеоперационного периода	54

16. Почасовое обезболивание пациентов женского пола на вторые сутки послеоперационного периода	54
17. Почасовое обезболивание пациентов женского пола на вторые сутки послеоперационного периода	55
18. Возрастной состав обследованных пациентов.....	58
19. Возрастной состав обследованных пациентов.....	58
20. Почасовое обезболивание пациентов 27-37 лет на вторые сутки послеоперационного периода	59
21. Почасовое обезболивание пациентов 27-37 лет на третьи сутки послеоперационного периода	60
22. Почасовое обезболивание пациентов 38-47 лет в первые сутки послеоперационного периода	62
23. Почасовое обезболивание пациентов 38-47 лет на вторые сутки послеоперационного периода	62
24. Почасовое обезболивание пациентов 38-47 лет на третьи сутки послеоперационного периода	63
25. Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациентов в возрасте 38-47 лет (в %) в течение первых трех суток послеоперационного периода	65
26. Почасовое обезболивание пациентов 48-60 лет на вторые сутки послеоперационного периода	66
27. Почасовое обезболивание пациентов 48-60 лет на третьи сутки послеоперационного периода	67
28. Частота повторного введения опиоидного анальгетика лицам различных возрастных групп в послеоперационном периоде (в % от числа пациентов в каждой группе)	70
29. Расчет между частотой повторного назначения опиоидов в группе пациентов возраста 27-37 лет и 38-47 лет.....	71
30. Расчет между частотой повторного назначения опиоидов в группе пациентов возраста 38-47 лет и 48-60 лет.....	72

31. Почасовое обезболивание пациентов в первые сутки после выполнения полостных плановых оперативных вмешательств	73
32. Почасовое обезболивание пациентов на вторые сутки после выполнения полостных плановых оперативных вмешательств	74
33. Почасовое обезболивание пациентов на третьи сутки после выполнения полостных плановых оперативных вмешательств	70
34. Почасовое обезболивание пациентов в первые сутки после выполнения операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов	76
35. Почасовое обезболивание пациентов на вторые сутки после выполнения операций эндопротезирования тазобедренного и коленного сустава	77
36. Почасовое обезболивание пациентов на третьи сутки после выполнения операций эндопротезирования тазобедренного и коленного суставов	76
37. Сравнительные данные почасового возникновения интенсивного боевого синдрома у пациентов после выполнения полостных оперативных вмешательств и на суставах на вторые сутки послеоперационного периода.....	80
38. Зависимость частоты в необходимости повторного обезболивания.....	81
39. Зависимость частоты в отказе от обезболивания	72
40. Содержание в крови нейропептидов у здоровых людей в дневное и ночное время суток	83
41. Содержание кортизола в крови у добровольцев.....	84
42. Содержание нейропептидов и кортизола в крови пациентов в послеоперационном периоде в дневные и ночные часы.....	85
43. Содержание нейропептидов и кортизола в порциях слюны у пациентов в послеоперационном периоде	89
44. Распределение числа пациентов, нуждающихся в обезболивании по часовым периодам в первые сутки послеоперационного периода	91
45. Распределение числа пациентов, нуждающихся в обезболивании по часовым периодам на вторые сутки послеоперационного периода	91
46. Распределение числа пациентов, нуждающихся в обезболивании по часовым периодам на третьи сутки послеоперационного периода	92

47. Сравнительные результаты почасового обезболивания у пациентов «по требованию» и при упреждающей аналгезии (в % от наблюдаемого количества) 93

48. Статистическая достоверность между частотой обезболивания в группе «по требованию» и в группе с упреждающей аналгезией в ночные часы 94