

Саламов Рустам Зурабович

**Оптимизация методов интраоперационного обезболивания на основе
оценки активности компонентов эндогенной антиноцицептивной
системы**

14.01.20- анестезиология и реаниматология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Донецк – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Осетинская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения РФ.

Научный **Слепушкин Виталий Дмитриевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель: заслуженный деятель науки РФ.

Китиашвили Иракли Зурабович, доктор медицинских наук, профессор, Официальный заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Федерального оппоненты: государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Астраханский государственный медицинский университет» МЗ РФ;

Шифман Ефим Муневич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии Государственного бюджетного учреждения московской области Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф.Владимирского;

Ведущая **Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Волгоградский государственный медицинский университет» МЗ РФ**
организация:

Защита состоится « 17 » декабря 2022 года в 14-00 часов на заседании диссертационного совета Д 01.012.04 при Донецком национальном медицинском университете им. М.Горького по адресу: 283045, г. Донецк, Ленинский пр-т, д. 47, аудитория хирургического отделения. Тел. факс: +38(062) 341-44-02.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», по адресу: 283003, г. Донецк, пр. Ильича, 16 (<http://dnmu.ru/>).

Автореферат разослан « _____ » _____ 20 ____ г.

Ученый секретарь
диссертационного совета Д 01.012.04

О.С. Антонюк

Общая характеристика работы

Актуальность темы исследования. Международной ассоциацией по изучению боли 2017 год был объявлен как «Глобальный год против боли после операций», куда входит проблема как интраоперационной, так и послеоперационной боли. В декларации определена актуальность любых исследований, которые выполняются и будут выполняться, направленные на изучение 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 интраоперационном 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 проводиться исследования, направленные на оптимизацию обезболивания с уменьшением использования опиоидов [Lirk P., Rathmell J., 2019; Lavandhomme P., 2019; Veyckemans 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]. Можно предполагать, что от активности нейропептидной системы может зависеть формирование чувства боли как в интраоперационном, так и в послеоперационном периоде. Однако подобных работ в литературе мы не встретили. Можно предположить, что выявление активности нейропептидной системы у пациентов в интра- и в послеоперационном периоде поможет в планировании эффективного и рационального обезболивания и, возможно, позволит уменьшить назначение опиоидных анальгетиков, так как доказано, что продолжительное использование опиоидных анальгетиков усиливает послеоперационную боль [Alimian M. et al., 2014].

Также к компонентам антиноцицептивной системы относятся ионы магния, использование которых может уменьшить назначение опиоидных анальгетиков [Колесников А.Н. с соавт., 2020; Fuchs-Buder T. et al., 2021]. Ряд авторов используют внутривенное введение сульфата магния как компонент мультимодальной анестезии [Helander E.M., et al., 2017; Eric S. et al., 2018]. Считается, что использование магния сульфата является недорогим дополнением к мультимодальному режиму обезболивания, который может быть рассмотрен, особенно, если есть противопоказания или аллергии, которые ограничивают использованием других неопиоидных компонентов [Eric S. et al., 2018]. В последние годы появились отдельные работы, в которых постулируется, что один из компонентов эндогенной антиноцицептивной системы – окситоцин также может играть роль в

качестве компонента обезболивания при проведении анестезиологического пособия и уменьшить расход опиоидных анальгетиков. В экспериментах на животных и в клинических исследованиях доказано, что назначение окситоцина повышает толерантность организма к боли [Rach J.A. et al., 2014]. В отдельных исследованиях показано, что системное введение окситоцина при гинекологических и нейрохирургических операциях позволяет снизить расход фентанила [Кокаев И.С., Слепушкин В.Д., 2001; 2002]. В связи с этим представляется возможный путь снижения интра- и послеоперационного расхода опиоидных анальгетиков - активизация отдельных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы : нейропептидов, ионов магния, окситоцина.

Степень разработанности темы исследования Изучение активности компонентов эндогенной антиноцицептивной системы необходимо для возможного использования компонентов в качестве адъювантов как при проведении анестезиологического пособия, так и в ближайшем послеоперационном периоде для уменьшения использования опиоидных пептидов. В работе показано, что в случае снижения содержания лей-энкефалина, окситоцина, ионов магния их дополнительное введение в интраоперационном периоде позволяет снизить расход опиоидных анальгетиков.

Цель исследования на основе оценки активности отдельных звеньев эндогенной антиноцицептивной системы разработать методы интраоперационного обезболивания для снижения назначения опиоидных анальгетиков.

Задачи исследования

Эндогенной антиноцицептивной системы разработать методы интраоперационного обезболивания для снижения назначения опиоидных анальгетиков.

Задачи исследования :

1. Определить долю пациентов, имеющих в дооперационном периоде дефицит компонентов антиноцицептивной системы (нейропептиды, ионы магния, окситоцин) и выявить сопутствующую патологию, ассоциирующуюся с их дефицитом.
2. Определить оптимальную дозу даларгина, обеспечивающую повышение уровня антиноцицептивной защиты и снижение доз наркотических анальгетиков для адекватного интра- и послеоперационного обезболивания больных.
3. Определить оптимальную дозу сульфата магния, обеспечивающую повышение уровня антиноцицептивной защиты и снижение доз наркотических анальгетиков для адекватного интра- и послеоперационного обезболивания больных.
4. Определить оптимальную дозу окситоцина, обеспечивающую повышение уровня антиноцицептивной защиты и снижение доз наркотических анальгетиков для адекватного интра- и послеоперационного обезболивания больных.

5. Оценить эффективность дополнительного назначения даларгина и сернокислой магнезии в потребности опиатов в интра- и послеоперационном периодах при проведении спинномозговой анестезии.
6. Дать сравнительную оценку системного и интраназального введения окситоцина на интенсивность потребления наркотических анальгетиков в интра- и послеоперационном обезболивании пациентов при проведении спинномозговой анестезии.

Научная новизна исследования Впервые проанализирована активность отдельных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы у пациентов в дооперационном периоде с целью возможного повышения мощности ее звеньев, активность которых изначально снижена. Выявлено, что в предоперационном периоде активность эндогенной антиноцицептивной системы не изменена у 52% пациентов. Снижение активности энкефалиновой системы наблюдается у 28% больных, уменьшение ионов магния в плазме крови выявлено у 12% пациентов, снижение уровня окситоцина в предоперационном периоде зарегистрировано у 8% больных. Показано, что снижение активности энкефалиновой системы ассоциируется с теми или иными нарушениями в желудочно – кишечном тракте (эррозии, язвы желудка и 12-перстной кишки), а уменьшение концентрации ионов магния в плазме крови ассоциируется с гипертензией.

Впервые показано, что выявленные особенности снижения мощности компонентов эндогенной антиноцицептивной системы могут служить критерием для назначения экзогенных лигандов, способствующих повышению мощности компонентов антиноцицептивной системы (синтетический аналог лей-энкефалина даларгин, сернокислая магнезия, окситоцин) с целью уменьшения назначения опиоидных анальгетиков в сторону их уменьшения как в интра-, так и в послеоперационном периодах.

Впервые определено, что интраоперационное введение в качестве адьюванта магнезии в зависимости от дозы может влиять как на антиноцицептивную защиту, так и на продолжительность нейро-мышечного блока.

Впервые определено, что как системное, так и интраназальное введение окситоцина в качестве адьюванта эффективно в отношении возникновения висцерального, но не соматического компонента боли.

Теоретическая значимость работы заключается в том, что

1. Доказано, что в дооперационном периоде у 48% пациентов снижена активность отдельных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы, что может служить основанием для избыточного назначения опиоидов с целью адекватного обезбоживания как в интра-, так и в послеоперационном периодах.
2. Снижение активности отдельных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы ассоциируется с наличием патологических состояний : уменьшение содержания нейрпептидов в

крови сопровождается патологией желудочно-кишечного тракта, снижение концентрации ионов магния в крови сопровождается наличием гипертензии.

3. Коррекция сниженного компонента эндогенной антиноцицептивной системы путем экзогенного назначения соответствующего препарата (даларгин, сернокислая магнезия, окситоцин) способствует уменьшению необходимых для адекватного обезболивания опиоидов как в интра-, так и в ближайшем послеоперационном периоде.
4. Как системное, так и интраназальное назначение окситоцина обладает анальгезирующим действием в случае возникновения висцерального компонента боли и не эффективно при соматическом компоненте болевой реакции.

Практическая значимость работы заключается в том, что

1. По результатам обследования компонентов эндогенной антиноцицептивной системы в дооперационном периоде можно строить план обезболивающей терапии в интраоперационном периоде, учитывающий уменьшение применения опиоидов.
2. Наличие сопутствующей патологии в виде гипертензии, эрозий и язв желудочно-кишечного тракта может свидетельствовать о снижении активности нейропептидного или магниального компонента эндогенной антиноцицептивной системы и позволяет планировать включение в план интраоперационного обезболивания синтетического аналога лей-энкефалина даларгина, сернокислой магнезии, позволяющих повысить мощность компонентов.
3. Включение в состав анестезиологического пособия по методу ТВА даларгина, ионов магния при выполнении абдоминальных хирургических вмешательств позволяет снизить использование опиоидных анальгетиков у пациентов как в интра-, так и в послеоперационном периоде.
4. Использование интраоперационно различных доз магнезии позволяет получить разные необходимые эффекты : дозы 10 мг/кг обуславливают усиление антиноцицептивной защиты и, соответственно – снижение расхода опиоидов, а дозы выше 45 мг/кг дополнительно к антиноцицептивному компоненту позволяют удлинить нейро-мышечный блок, то есть снизить расход как опиоидов, так и миорелаксантов.
5. Как системное (внутривенное), так и интраназальное введение окситоцина во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА у пациентов при выполнении абдоминальных хирургических вмешательств позволяет уменьшить количество используемых опиоидов как в интраоперационном, так и в послеоперационном периодах.
6. Дополнительное назначение системного введения даларгина, сульфата магния при проведении спинномозговой анестезии при выполнении

- артропластики коленного сустава снижает расход опиоидов как в интраоперационном, так и в ближайшем послеоперационном периодах,
7. Системное (внутривенное) или интраназальное введение окситоцина не влияет на количество используемых опиоидов у пациентов с артропластикой коленного сустава, выполняемой в условиях спинномозговой анестезии.

Методология и методы исследования При выполнении настоящего исследования автор руководствовался методологией естественного научного объективизма и использовал основной метод клинической медицины – изучения клиник и механизма возникновения болевого синдрома. Избранный методологический подход позволил вскрыть диалектику связей между болевым сигналом, активностью отдельных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы и открыл возможность для лечения болевого синдрома дополнительным назначением неопиоидных препаратов, которые могут рассматриваться в качестве адьювантов..

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

Дизайн исследования продольное, проспективное, открытое исследование.

Объект исследования пациенты, которым выполнялись плановые хирургические вмешательства на органах брюшной полости, нижних конечностях с использованием различных видов анестезиологического пособия.

Методы исследования клинический, биохимический, функциональный, диагностический, статистический, аналитический.

ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ, ВЫНОСИМЫЕ НА ЗАЩИТУ

1. У 52% пациентов, которым планируется выполнение оперативных вмешательств, в предоперационном периоде имеет место нормальная активность отдельных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы : опиоидэргической, магниевой и окситоциновой. Снижение уровня лей-энкефалина наблюдается у 28% больных, уменьшение ионов магния в плазме крови выявляется у 12% пациентов, снижение уровня окситоцина в предоперационном периоде регистрируется у 8% больных в предоперационном периоде.
2. Снижение уровня нейропептидов в крови ассоциируется с наличием у пациентов патологии желудочно-кишечного тракта (эрозии, язвы желудка и 12-перстной кишки), а уменьшение концентрации ионов магния в плазме крови ассоциируется с наличием у пациентов гипертензии.
3. В случае снижения содержания лей- энкефалина в крови пациентам в составе анестезиологического пособия по методу ТВА при выполнении абдоминальных хирургических вмешательств, или при применении

спинномозговой анестезии при артропластики коленного сустава в интраоперационном периоде назначают даларгин, а при снижении концентрации ионов магния в плазме крови – сернокислую магнезию.

4. При выявлении снижения окситоцина в крови при включении окситоцина в состав анестезиологического пособия по методу ТВА при выполнении абдоминальных хирургических вмешательств внутривенное или интраназальное введение окситоцина способствует снижению количества используемых опиоидов как в интраоперационном, так и в ближайшем послеоперационном периодах.
5. Как внутривенное, так и интраназальное назначение окситоцина пациентам, у которых выполняется артропластика коленного сустава по спинномозговой анестезией, не снижает количества необходимых для полноценного обезболивания опиоидных анальгетиков.

Степень достоверности и апробация результатов

Личный вклад автора. Автором проведен аналитический обзор отечественной и зарубежной литературы, лично разработаны и апробированы методологические и методические основы настоящего научного исследования (90%). Автор принимал непосредственное участие в проведении анестезиологического пособия (80%) и послеоперационного наблюдения пациентов (70%). Диссертант самостоятельно проводил обработку полученных результатов исследования, их анализ, обобщение и подготовку публикаций. На основании полученных результатов исследования автором сделаны обоснованные выводы и предложены практические рекомендации (90%).

Апробация и реализация результатов диссертации. Результаты работы внедрены в работу отделений анестезиологии и реанимации, хирургии, травматологии и ортопедии клинической больницы ФГБОУ ВО СОГМА. Основные теоретические результаты и практические рекомендации включены в циклы лекций по обезболиванию на кафедре анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ФГБОУ ВО СОГМА.

Результаты докладывались на следующих форумах:

- Всероссийской научно-практической конференции «Индивидуальные подходы и стандарты в анестезиологии и реанимации». Геленджик, 2016 г.
- 1 Всероссийской научно-практической конференции «Интенсивная терапия критических состояний», Махачкала, 2017 г.
- конференции «Актуальные и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии». Санкт-Петербург, 2018 г.
- на VIII съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов. Санкт-Петербург, 2018 г.
- межрегиональной научно-практической конференции «Комплексное совершенствование системы медицинской помощи как главная парадигма реализации национального проекта «Здравоохранение». Владикавказ, 2021 г.

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 11 работ, в том числе 5 опубликованы в изданиях, рекомендованных ВАК РФ и ВАК ДНР.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 155 страницах компьютерного текста (Times New Roman, 14 п) и состоит из введения, аналитического обзора литературы, материалов и методов исследования, четырёх глав изложения собственного материала, обсуждения полученных результатов, выводов и практических рекомендаций. Работа иллюстрирована 14 рисунками, содержит 35 таблиц. В библиографическом указателе приведены 164 источника: 89 кириллицей, 67 латиницей, в том числе за последние 10 лет – 111 источников (71%).

Основное содержание работы

Материал и методы исследования. Всего включено в анализ 456 пациентов, которым по показаниям выполнялась хирургические вмешательства. Возраст пациентов составлял от 40 до 70 лет (в среднем – $51,6 \pm 3,2$ года, медиана – 51,6), из них мужчин – 183 (40,2%), женщин – 273 (59,8%).

Виды оперативных вмешательств и количество пациентов приведено в Таблице 1.

Таблица 1 Виды оперативных вмешательств и количество пациентов

Оперативное вмешательство	Количество	%
Абдоминопластика	88	19,3
Правосторонняя гемиколэктомия	72	15,8
Панкреатодуоденальная резекция	29	6,4
Эндопротезирование коленного сустава	205	45,0
Тотальная интродоминальная пластика тазового дна	62	13,6
ИТОГО	456	100

Критерии включения пациентов в исследование:

1. Возраст от 40 до 60 лет;
2. Не требовалось серьезной медикаментозной предоперационной подготовки (не более двух дней);
3. Оперативное вмешательство должно проводиться обязательно в утренние часы;
4. Наличие информированного согласия пациента на обследование;
5. Наличие ясного сознания и понимания обстановки;
6. Физическое состояние по ASA I-II степени;
7. показания к анестезиологического пособию в виде тотальной внутривенной анестезии.

Критерии исключения пациентов из исследования:

1. Сопутствующая сердечно - сосудистая, эндокринная, почечно-печеночная дисфункция, требующая медикаментозной корре
2. Кровопотеря в первые сутки после выполнения хирургического вмешательства, потребовавшая трансфузий компонентов крови;
3. Опиоидная зависимость, которая требует увеличения как интра, так и послеоперационной анальгетической терапии [Калоева С.К. с соавт.,2016; Ma Z., et al.,2012;];
4. 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.,2018];
5. Увеличение в предоперационном периоде уровня глюкозы при отсутствии сахарного диабета, так как это обстоятельство требует повышения в послеоперационном периоде опиатных анальгетиков [Сошиева А.К., Слепушкин В.Д..2014].
6. Противопоказания к проведению анестезиологического пособия по типу ТВА ;
7. Наличие в анамнезе поливалентной аллергии, сахарного диабета, острого нарушения мозгового кровообращения, эпилепсии, органического поражения центральной нервной системы;
8. Интраоперационная кровопотеря свыше 1000 мл.

Виды проводимых анестезиологических пособий представлены в Таблице 2.

Таблица 2 Виды анестезиологического пособия

Вид анестезиологического пособия	Количество	% от общего количества пособий	Группы пациентов
Эндотрахеальный наркоз по типу ТВА (пропофол+фентанил+эсмерон)	58	12,7	1
Эндотрахеальный наркоз по типу ТВА+даларгин	43	9,4	2
Эндотрахеальный наркоз по типу ТВА+магния сульфат	45	9,9	3
Эндотрахеальный наркоз по типу ТВА+ внутривенное введение окситоцина	39	8,6	4
Эндотрахеальный наркоз по типу ТВАу женщин+ интраназальное введение окситоцина	26	6,0	5

Эндотрахеальный наркоз у мужчин+интраназальное введение окситоцина	28	46,1	6
Спинномозговая анестезия с седацией (маркаин+пропофол)	49	10,8	7
Спинномозговая анестезия с дополнительной седацией+даларгин	48	10,6	8
Спинномозговая анестезия с дополнительной седацией+магния сульфат	48	10,6	9
Спинномозговая анестезия с дополнительной седацией+внутривенное введение окситоцина	38	8,3	10
Спинномозговая анестезия с дополнительной седацией+интраназальное введение окситоцина	34	7,5	11
ИТОГО	456	100	

В рамках каждой из групп рандомизацию по подгруппам проводили методом «слепых» конвертов.

Все группы пациентов стратифицированы по гендерному признаку, физическим характеристикам и тяжести состояния, что дало возможность получить достоверно сравнимые результаты.

Мониторинг пациентов осуществлялся по типу Гарвардского стандарта 2 и включал : БИС-мониторинг, АД неинв., ЧСС, SpO₂, оценку нейромышечного блока аппаратом TOF, содержание углекислого газа в выдыхаемом воздухе – E_tCO₂ (капнография). Определялось насыщение капиллярной крови кислородом при помощи монитора церебральный/соматический оксиметр INVOS. Во время проведения анестезиологического пособия потребность в назначении фентанила оценивалась по приросту ЧСС и АД сист выше 15% от периода вводного наркоза и по степени уменьшения насыщения капиллярной крови кислородом по показаниям соматического оксиметра - более чем на 10%.

В ряде случаев для оценки степени анальгезии использовали методику NOL-технологии. Во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА глубина седации, по данным БИС-спектрального монитора, поддерживалась на уровне 50-55, а при проведении седации во время спинномозговой анестезии – на уровне 75-70. В послеоперационном периоде оценку интенсивности послеоперационного болевого синдрома оценивали по

10-бальной визуально-аналоговой шкале ВАШ (VAS—visual analogue scale) и при помощи экспираторного спирометра [Цориев Г.В. с соавт., 2019].

Во время проведения анестезиологического пособия высчитывали количество израсходованного фентанила в мкг/кг/ми, и в течение ближайших суток после операции – количество использованного 1% раствора морфина гидрохлорида в мл.

Клинико-лабораторное обследование пациентов

В образцах венозной крови определяли : лей-энкефалин - методом ИФА коммерческими наборами на автоматическом иммуноферментном анализаторе, ионы магния – на автоматическом биохимическом анализаторе, окситоцин – методом ИФА коммерческими наборами на автоматическом иммуноферментном анализаторе.

Образцы венозной крови брались в утренние часы за сутки до проведения операции и анестезиологического пособия, а также в середине анестезиологического пособия.

Референтными границами считали показатели биохимических параметров, полученных у 26 добровольцев в возрасте 22 – 48 лет. Результаты, полученные в образцах крови добровольцев, укладывались в общепринятые референтные значения биохимических параметров крови [Комаров Ф.И., Коровкин Б.Ф., 1999].

При выборе метода анестезиологического пособия (ТВА с использованием ИВЛ) при выполнении оперативных вмешательств – абдоминопластика, правосторонняя гемиколэктомия, панкреатодуоденальная резекция, тотальная интраабдоминальная пластика тазового дна – мы исходили из следующих предпосылок :

- длительность оперативного вмешательства (не менее 2,5 часа);
- возможность возникновения массивного интраоперационного кровотечения;
- возможность оценки интраоперационного обезболивания пациента с использованием NOL- технологии и оценки антиноцицептивного действия адьювантов, что невозможно провести при выборе метода спинномозговой анестезии или эпидуральной анестезии с дополнительной седацией.

Методика интраназального введения окситоцина. После проведения вводного наркоза , интубации трахеи и начала проведения ИВЛ пациенткам интраназально вводили раствор окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг (примерно по 0,4 – 0,5 мл в каждый носовой ход) или в дозе 0,120 МЕ/кг массы тела (примерно по 0,8 – 1,0 мл в каждый носовой ход).

Оценка антиноцицептивного компонента во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с ИВЛ.

При проведении оперативных вмешательств и анестезиологического пособия о необходимости назначения фентанила судили на основании показаний монитора NOL – технологии. Монитор анальгезии NOL (MEDA SENSE). Метод основан на измерении и интегральной оценки нескольких параметров : температуры, гальванической кожной реакции, акселерометрии, фотоплетизмографии, которые изменяются под влиянием активности симпатической нервной системы. Все параметры снимаются с одного пальчикового датчика и выводятся на монитор в виде цифровых результатов: от 0 до 25 - хорошее обезболивание, выше 25 - наличие боли, требующее введение анальгетиков [Edry R. et al., 2016; Lavandhomme P., Thienpont E., 2019] :

100 > NOL > 25 – соответствует ноцицептивной реакции на раздражающие стимулы;

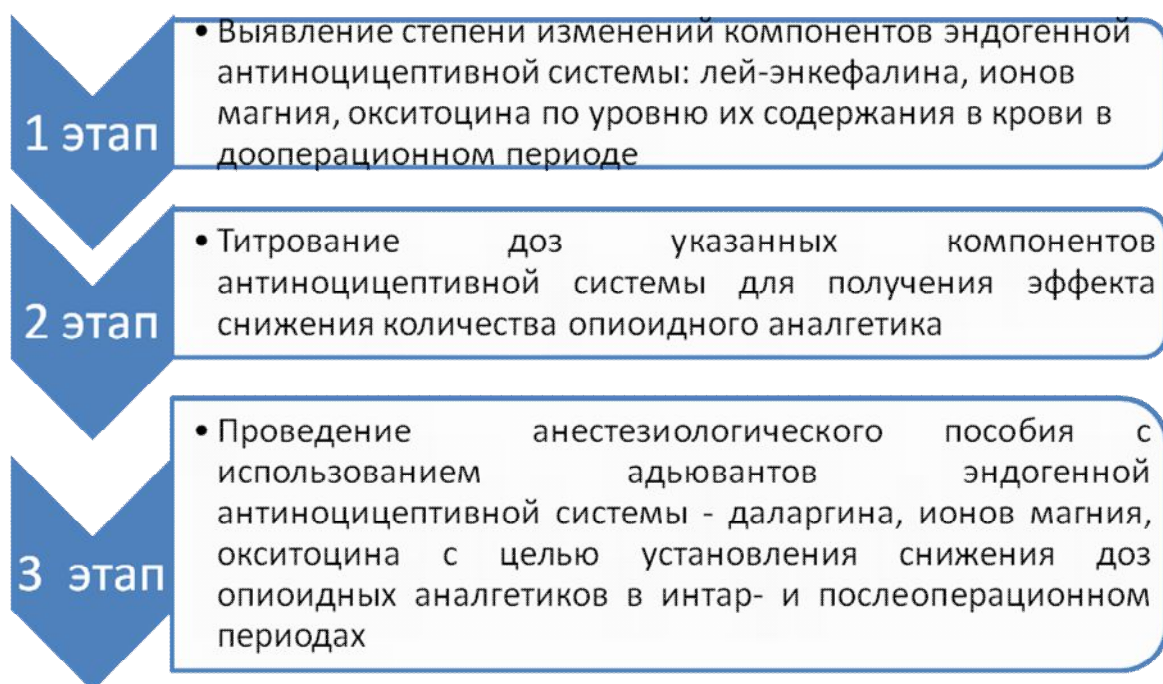
25 > NOL > 0 – соответствует анальгезии.

Во время хирургической агрессии $NOL < 10$ в течение более 2 мин говорит о глубокой анальгезии [Edry R., Sessler D.I., 2016; Jildenstol P., 2018].

Методы оценки послеоперационного болевого синдрома:

- С помощью шкал оценки боли: вербально – рейтинговой шкалы (ВРШ), цифровой рейтинговой шкалы (ЦРШ), визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) – в зависимости от психического состояния пациента (Овечкин А.М. с соавт., 2019);
- С помощью оценки функции внешнего дыхания с использованием инспираторной спирометрии при помощи аппарата Coach 2 (Цориев Г.В. с соавт., 2019). Суть метода заключается в следующем. Пациенту до операции предлагается через мундштук нагрузочного инспираторного спирометра Coach 2 сделать однократный максимальный вдох. Полученный объем вдыхаемого воздуха в мл принимается за 100%. В послеоперационном периоде пациенту вновь предлагают через мундштук нагрузочного спирометра произвести однократный максимальный вдох. При уменьшении объема вдыхаемого в мл воздуха на 30% от дооперационного уровня прогнозируется возможность наступления болевого синдрома через 25-30 минут, а при снижении значений максимального вдоха менее 60% - через 15-20 минут, что является основанием для проведения упреждающего обезболивания.

Методология исследования



Методы статистического анализа

Статистический анализ результатов исследования проводили с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Объем выборки определяли на основе статистической мощности. Проверку на нормальность распределения проводили с помощью критерия Колмогорова-Смирнова. Результаты исследования были представлены с помощью средней выборочной величины и стандартной ошибки средней выборочной ($M \pm m$), доверительного интервала (ДИ) с вероятностью 95%. Критический уровень доверительной вероятности для определения статистически значимых различий показателей был 0,05. Путем дисперсионного анализа с применением непараметрического критерия Крускала-Уолиса изучали взаимосвязь параметров гемодинамических показателей, биспектрального индекса и гормонального статуса с эффективностью обезболивания.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

Первым этапом исследования явилось определение компонентов антиноцицептивной системы в крови пациентов – лей-энкефалина, ионов магния, окситоцина.

Компоненты определялись в пробах венозной крови в утренние часы в дооперационном периоде. Референтными границами служили те же показатели, определяемые в одной и той же лаборатории у здоровых лиц обоего пола.

Границы вышеперечисленных параметров представлены в Таблице 3.

Таблица 3 Параметры эндогенной антиноцицептивной системы у пациентов в дооперационном периоде

Параметр	Референтные границы	Величины у пациентов
Лей-энкефалин (нг/мл)	2,16 $\pm$ 0,11	1,92 $\pm$ 0,10
Окситоцин (нг/мл)	10,25 $\pm$ 1,11	10,06 $\pm$ 1,08
Только у женщин (!!)		
Ионы магния (ммоль/л)	1,20 $\pm$ 0,11	1,08 $\pm$ 0,08

Видно, что все параметры у пациентов находятся в пределах референтных значений. Однако, обращало на себя внимание, что все параметры эндогенной антиноцицептивной системы пациентов имели тенденцию в сторону уменьшения по сравнению с референтными значениями.

Если рассмотреть весь вариационный ряд параметров эндогенной антиноцицептивной системы, определяемых у пациентов в дооперационном периоде, то выявляется следующая картина : у 28% пациентов регистрируется снижение содержания лей-энкефалина (1,66 $\pm$ 0,09 нг/мл, $P<0,05$). Ионы магния были снижены в плазме крови у 12% всех пациентов (0,92 $\pm$ 0,04 ммоль/л, $P<0,05$).

Определение значений окситоцина в плазме крови проводили только у пациентов женского пола, поскольку величины окситоцина у мужчин колеблются в очень широких пределах – от 0,005 до 25,000 нг/мл. Назначение окситоцина в интраоперационном периоде проводили только тем женщинам, у которых в дооперационном периоде определялось статистически значимое снижение гормона. Таких пациентов женского пола было 32% от общего количества или 87 человек. У них концентрация окситоцина в плазме крови в дооперационном периоде составляла 6,02 $\pm$ 0,56 нг/мл ($P=0,36$).

Обращало на себя внимание сопоставление показателей клинического и лабораторного обследования пациентов : у 98% пациентов, у которых имело место снижение концентрации лей-энкефалина в крови, при эндоскопическом исследовании определялись эрозии и/или трещины, или язвы желудочно-кишечного тракта в стадии рубцевания. У пациентов, у которых в дооперационном периоде имело место снижение концентрации ионов магния, регистрировался гипертензивный синдром, причем – не зависимо от возраста. Не было отмечено какой-либо зависимости между снижением уровня окситоцина в плазме крови и какой-либо клинической симптоматики у пациентов женского пола.

Полученные данные послужили основой для использования в схеме интраоперационного обезболивания экзогенных компонентов антиноцицептивной системы. Так, у пациентов со исходно сниженным содержанием лей-энкефалина использовали введение во время проведения анестезиологического пособия синтетический аналог лей-энкефалина – даларгин, который используется в лечении язвенной болезни желудка и 12-перстной кишки.

У пациентов с исходно сниженным содержанием в крови ионов магния и наличием гипертензионного синдрома в схему анестезиологического пособия включали магнезию, которая используется при лечении гипертонической болезни.

У пациентов с исходно сниженным в крови содержанием окситоцина в схему анестезиологического пособия в качестве адьюванта включали инфузию или интраназальное введение окситоцина.

Второй этап исследования заключался в титровании доз компонентов антиноцицептивной системы (даларгина, сернокислой магнезии, окситоцина) для получения эффекта снижения количества опиоидного анальгетика. Концентрацию компонентов антиноцицептивной системы определяли в середине проведения анестезиологического пособия.

Путем титрования получено, что постоянная инфузия дозы даларгина в 2 мкг/кг/ч способствовала возрастанию уровня ЛЭ в плазме крови практически до референтных значений. Различие было статистически не достоверным ($P > 0,057$; $I^2 = 0,32$; очень низкий уровень доказательности разброса величин).

Также путем титрования установлено, что постоянная инфузия сернокислой магнезии в дозе 10 мг/кг/ч способствовала возрастанию концентрации ионов магния в плазме крови практически до референтных границ. Различие между значениями было статистически не достоверным ($P > 0,057$; $I^2 = 0,32$; очень низкий уровень доказательности разброса величин).

Отмечено, что при подборе доз инфузируемого окситоцина эффективной оказалась доза 0,010 МЕ/кг/ч, которая способствовала тому, что в середине анестезиологического пособия концентрация гормона в плазме крови достигала значений референтных границ с недостоверным статистическим различием.

Третий этап исследования предусматривал проведение анестезиологического пособия с использованием установленных эффективных доз адьювантов эндогенной антиноцицептивной системы - даларгина, ионов магния, окситоцина с целью выявления снижения доз опиоидных анальгетиков в интра- и в послеоперационном периодах.

Исследования проводились у пациентов, которым при выполнении интраабдоминальных вмешательств использовался метод внутривенной

анестезии по типу ТВА с применением ИВЛ, а также у пациентов при выполнении ортопедических вмешательств, у которых использовалась спинальная анестезия.

Расход опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с ИВЛ без инфузии даларгина и с инфузией *даларгина* в дозе 2 мкг/кг/ч приведены в Таблице 4.

Таблица 4 Количество фентанила и частота его введения при ТВА без и с инфузией даларгина

Группы пациентов	Расход фентанила в мкг/кг/мин	Пределы значений	Время между инъекциями фентанила в мин	Пределы значений
Без даларгина	0,031±0,002	0,029-0,033 Медиана 16,5	16,80±2,00	14,0-18,0 Медиана - 16,0
С даларгином	0,013±0,002	0,011-0,015 Медиана – 0,013	27,50±0,20	27,5-29,5 Медиана – 27,0

Получено, что расход фентанила во время проведения анестезиологического пособия по с дополнительной инфузией даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч был в 2,2 раза меньше ($P<0,032$), чем у пациентов без инфузии даларгина. Уменьшение расхода фентанила обусловлено удлинением времени между болюсными инъекциями фентанила в 1,64 раза ($P<0,034$).

Для полноценного купирования интенсивного послеоперационного болевого синдрома пациентам второй группы необходимо было на 40% в сутки меньше опиоидного анальгетика - 2% раствора промедола ($P<0,05$).

Увеличение дозы даларгина не приводило к снижению расхода анальгетиков, то есть данная дозировка в 2 мкг/кг/ч была оптимальной в отношении значения доза – эффект.

При проведении спинномозговой анестезии с добавлением в качестве адьюванта даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч показатели антиноцицептивной защиты, определяемой по NOL-технологии, регистрировались на 28 % ниже, чем у пациентов контрольной группы без использования даларгина. Дополнительное интраоперационное обезболивание фентанилом понадобилось только 2% пациентов (в контрольной группе – 7%). Приведенные результаты говорили, что дополнительное интраоперационное назначение адьюванта даларгина при проведении спинномозговой анестезии повышает антиноцицептивную защиту пациента от хирургического стресса.

В послеоперационном периоде у пациентов с дополнительным назначением даларгина на 40% ($P=0.041$) увеличивается время между

окончанием оперативного вмешательства и потребностью в первой инъекции 2% раствора промедола, и на 53% ($P=0,038$) статистически достоверно снижается количество промедола, необходимого для эффективного купирования интенсивного послеоперационного болевого синдрома в первые сутки послеоперационного периода по сравнению с пациентами, которым интраоперационно даларгин не назначался.

Наиболее оптимальной дозой **сернокислой магнезии**, которая повышала интраоперационный уровень ионов магния в плазме крови, являлась доза в 10 мг/кг/ч.

Расход опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с ИВЛ без инфузии сернокислой магнезии и с инфузией магнезии в дозе 10 мг/кг/ч приведены в Таблице 5.

Таблица 5 Количество фентанила и частота его введения при ТВА без и с инфузией сернокислой магнезии

Группы пациентов	Расход фентанила в мкг/кг/мин	Пределы значений	Время между инъекциями фентанила в мин	Пределы значений
Без магнезии	$0,031 \pm 0,002$	0,029-0,033 Медиана 16,5	$16,80 \pm 2,00$	14,0-18,0 Медиана - 16,0
С магнезией	$0,015 \pm 0,002$	0,021-0,016 Медиана – 0,014	$31,50 \pm 0,20$	24,5-28,5 Медиана – 26,0

Как видно из данных, приведенных в Таблице 3, расход фентанила во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА с дополнительной инфузией сернокислой магнезии в дозе 10 мг/кг/ч был в 2,1 раза меньше ($P<0,032$), чем у пациентов без инфузии сульфата магния. Интервал между болюсным введением фентанила возрастал в 1,88 раза ($P=0,039$).

Известно, что применение интраоперационно в качестве адьюванта магнезии снижает количество необходимых недеполяризующих миорелаксантов (Бестаев Г.Г., Слепушкин В.Д., 2019; Fuchs-Buder T. et al., 2021). Мы не получили подобного результата, что можно объяснить различием применяемых доз магнезии: эффект удлинения действия миорелаксантов регистрируется при дозе магнезии 60 мг/кг/ч (Fuchs-Buder T. et al., 2021), тогда как мы использовали дозу магнезии 10 мг/кг/ч.

При инфузии сульфата магнезии интраоперационно в дозе 10 мг/кг/ч в послеоперационном периоде статистически достоверно на 52% возрастает время от окончания анестезиологического пособия до необходимости введения первой дозы 2 % раствора промедола. Также при инфузии этой дозы сульфата магнезии статистически достоверно на 27% снижается

количество промедола в мл в сутки, необходимого для полноценного купирования интенсивного послеоперационного болевого синдрома. Дальнейшее увеличение инфузируемой дозы сульфата магния не приводит к существенным изменениям оцениваемых показателей адекватной аналгезии в интраоперационном периоде или в послеоперационном обезболивании.

У всех пациентов перед началом анестезиологического пособия регистрировалось повышение среднего артериального давления, которое составляло $108,0 \pm 4,3$ мм рт.ст. В процессе анестезии и инфузии сульфата магния среднее АД снижалось, составляя в среднем $92,0 \pm 2,1$ мм рт.ст. ($P=0,043$).

В группе пациентов с инфузией сернокислой магнезии в дозе время от окончания анестезиологического пособия до первой инъекции опиоидного анальгетика увеличилось на 37% (в часах) по сравнению с группой пациентов, которые не получали инфузию сернокислой магнезии. Для полноценного купирования послеоперационного болевого синдрома понадобилось на 40% меньше опиоидного анальгетика промедола в первые 24 часа (в мл/сутки).

При проведении спинномозговой анестезии с дополнительным назначением инфузии сернокислой магнезии получено, что уровень антиноцицептивной системы по NOL- технологии у пациентов был более глубоким (на 24%, $P=0.047$), чем у пациентов контрольной группы, у которых проводилась спинномозговая анестезия без добавления компонентов антиноцицептивной системы . Несколько меньше было пациентов, которым интраоперационно понадобилось дополнительное назначение фентанила (5 пациентов, в контрольной группе – 7 пациентов).

В послеоперационном периоде на 33% удлиняется период между окончанием оперативного вмешательства и назначением по потребности первой инъекции 2% раствора промедола (разница статистически достоверная, $P=0,035$). Также в ближайшем послеоперационном периоде на 43%, по сравнению с контрольной группой , снижается количество 2% раствора промедола, необходимого для эффективного купирования послеоперационного болевого синдрома (разница между показателями статистически достоверна, $P=0,040$).

Интраоперационная инфузия *окситоцина* в дозе 0,010 МЕ/кг/ч способствовала тому, что в середине анестезиологического пособия концентрация гормона в плазме крови достигала значений референтных границ.

Расход опиоидного анальгетика фентанила и частота его введения в период проведения анестезиологического пособия приведены в Таблице 6.

Таблица 6 Расход фентанила и временные характеристики его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА без и с инфузией окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч

Группы пациентов	Расход фентанила в мкг/кг/ч	Время между инъекциями фентанила в мин
<i>Без окситоцина</i>	0,031±0,002	16,80±2,00
<i>С окситоцином</i>	0,021±0,002 P=0.038	23,90±2,30 P=0,042

Получено, что интраоперационная инфузия окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА статистически достоверно (на 48%) снижает интраоперационный расход опиоидного анальгетика фентанила за счет увеличения времени между болюсными инъекциями на 30%.

Но, при этом не изменяются параметры адекватности послеоперационного обезболивания, в частности, в отношении количества необходимого промедола в сутки, которое остается на уровне группы пациентов, которым не назначался интраоперационно окситоцин. Это может быть связано с интенсивной деградацией окситоцина в плазме крови, которое составляет от 2 до 4 часов (Баранов В.Г. с соавт.,1979).

Таким образом установлено, что интраоперационное назначение в качестве адьюванта гормона окситоцина снижает потребность в фентаниле во время проведения хирургического вмешательства. Эффективная доза окситоцина – 0,010 МЕ/кг/ч. Повышение дозы окситоцина в 2 раза не повышает его эффективность. Интраоперационное использование окситоцина как в дозе 0,010 МЕ/кг/ч, так и в дозе 0,020 МЕ/кг/ч не повышает эффективность анальгезии интенсивного послеоперационного болевого синдрома.

В отдельных исследованиях было получено, что интраназальное введение окситоцина в дозах 0,040-0,060 МЕ/кг массы тела пациента оказывает анальгетический эффект [Rash J.A., Campbell T.S., 2014; Paloyelis Y. et al., 2016].

Эффективность интраназального введения окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг мы оценивали по количеству расхода опиоида фентанила в процессе проведения анестезиологического пособия по методу ТВА.

Полученные результаты по интраоперационному расходу фентанила в группах пациентов без использования окситоцина, внутривенным введением окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч и интраназальным применением окситоцина приведены в Таблице 7.

Таблица 7 Расход фентанила и временные характеристики его применения во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА без и с инфузией окситоцина и интраназальным введением окситоцина

Группы пациентов	Расход фентанила в мкг/кг/ч	Время между инъекциями фентанила в мин
<i>Без окситоцина</i>	0,031±0,002	16,80±2,00
<i>Внутривенное введение окситоцина</i>	0,021±0,002 P=0.038	23,90±2,30 P=0,042
<i>Интраназальное введение окситоцина</i>	0,020±0,002	24,10±2,40

Получено, что интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг массы тела в составе анестезиологического пособия по методу ТВА по количеству интраоперационного расхода фентанила было на уровне величин, наблюдаемых при внутривенном введении гормона. Также существенно не возрастало время между болюсным введением опиоида фентанила.

Анализ времени между инъекциями фентанила во время анестезиологического пособия по методу ТВА с ИВЛ позволил установить, что удлинение интервала между болюсами фентанила регистрировалось в первые 3 часа, тогда как на четвертом и пятом часах анестезиологического пособия интервал был на уровне величин, регистрируемых в группе пациентов, которым окситоцин не использовался, то есть время антиноцицептивного действия окситоцина составляло 3 часа.

Суммируя полученные данные, следует констатировать, что при проведении анестезиологического пособия по методу ТВА с ИВЛ у пациентов при выполнении абдоминальных хирургических вмешательствах оправдано интраоперационное назначение адьювантов: даларгина, сернокислой магнезии, окситоцина в качестве компонентов антиноцицептивной защиты, так как при этом снижается количество используемого опиоидного анальгетика фентанила (Рисунок 1). то есть реализуется принцип обеспечения адекватной антиноцицептивной защиты пациента с минимизацией применения опиоидов.

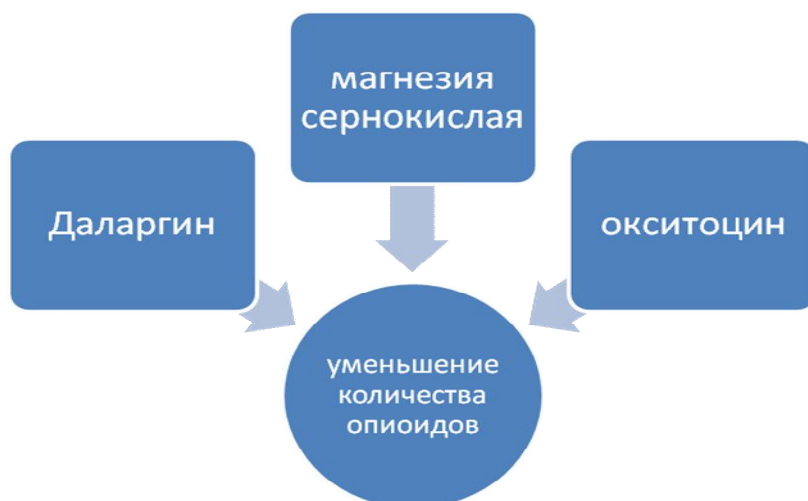


Рисунок 1 Эффект интраоперационного применения адьювантов в отношении количества использованных опиоидов

Определено, что у пациентов, получавших интраназальное введение окситоцина при выполнении ортопедических операций под спинномозговой анестезией не наблюдается антиноцицептивный эффект, как и при внутривенном применении окситоцина.

Сравнительные результаты, полученные в контрольной группе и в группах пациентов, которым интраоперационно дополнительно использовали адьюванты при проведении спинномозговой анестезии, приведены на Рисунке 2. Результаты контрольной группы приняты за 100%.

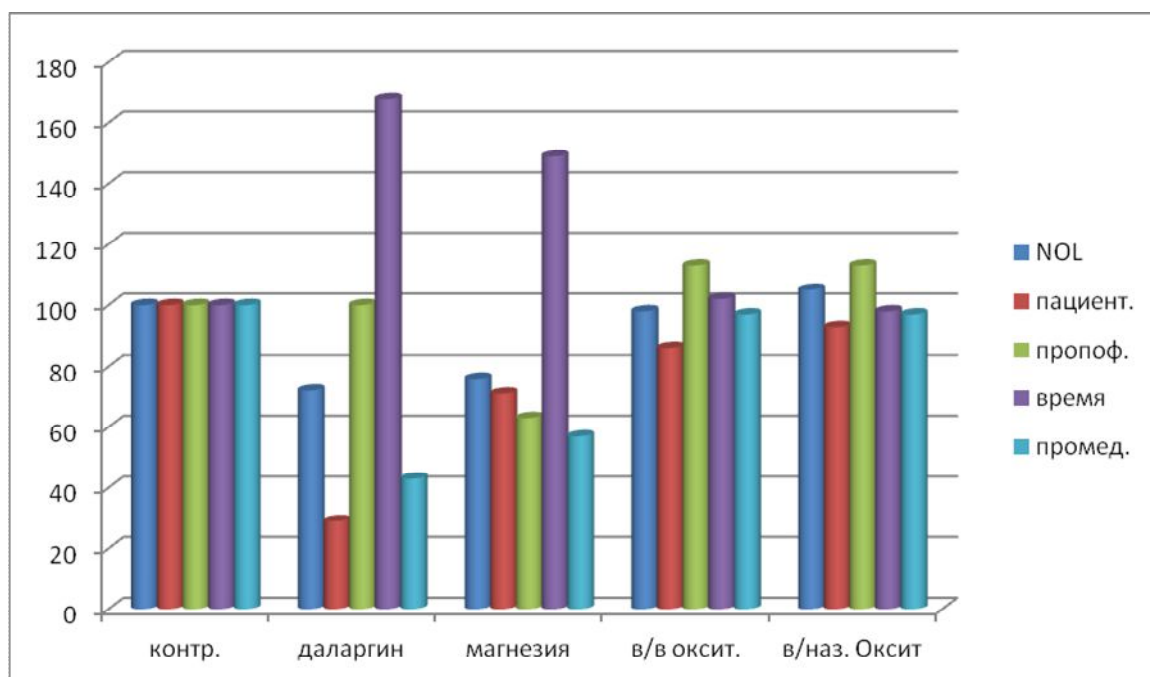


Рисунок 2 Сравнительные результаты контрольной группы и групп с дополнительным назначением адвантов при проведении спинномозговой анестезии

Обозначения: *NOL*-средние показатели; пациент – количество пациентов, которым дополнительно вводили фентанил; пропоф.- количество инфузируемого пропофола; время – время от окончания операции до первого введения промедола; промед. – количество инъектируемого промедола в первые сутки послеоперационного периода.

Из рисунка 1 видно, что во время проведения спинномозговой анестезии наиболее выраженный антиноцицептивный эффект регистрировался при назначении в качестве адъюванта даларгина и сернокислой магнезии. Назначение гормона окситоцина как в виде внутривенной инфузии, так и в виде интраназального введения не давало дополнительной антиноцицептивной защиты.

Таким образом получено, что при использовании спинномозговой анестезии при проведении артропластики коленного сустава антиноцицептивная защита может быть усилена дополнительным внутривенным назначением нейропептида даларгина или сернокислой магнезии. Внутривенное интраоперационное назначение в качестве адъюванта гормона окситоцина в данном случае оказалось не эффективным, что представлено на категоризированной диаграмме (Рисунок 3).

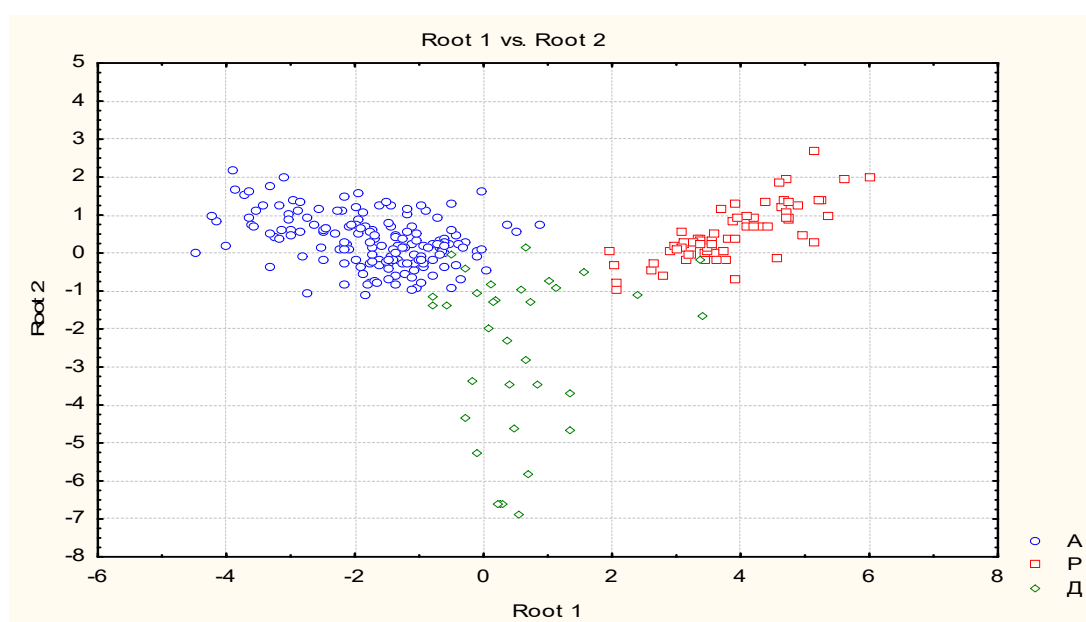


Рисунок 3 Категоризированная диаграмма размаха для классификации эффективности применения адъювантов у пациентов при проведении спинномозговой анестезии (эффективны – даларгин, обозначенный синим цветом, сернокислая магнезия, обозначенная красным цветом, не эффективен – окситоцин, обозначенный зеленым цветом).

Обобщая полученные результаты следует сказать, что использование в качестве адъювантов компонентов эндогенной антиноцицептивной системы – даларгина, сернокислой магнезии и окситоцина эффективно при

висцеральном компоненте болевой реакции, которая возникает при проведении интраабдоминальных оперативных вмешательствах.

При соматическом характере болевой реакции, которая возникает при проведении ортопедических оперативных вмешательствах, окситоцин не оказывает антиноцицептивного действия.

Эта особенность действия окситоцина может быть обусловлена тем, что как при системном (внутривенном), так и интраназальном способах введения окситоцин путем воздействия на амигдалиновое ядро в головном мозге оказывает антиноцицептивный эффект только в отношении висцерального компонента боли, что, видимо, эволюционно оправдано, так как секреция окситоцина гипоталамо-нейрогипофизарной системой предназначена для повышения тонуса матки и обезболивания родов, то есть устранения висцерального компонента боли.

Выводы

1. Снижение содержания в крови компонентов эндогенной антиноцицептивной системы формирует активацию болевого синдрома во время проведения хирургического вмешательства и в послеоперационном периоде и требует коррекции содержания компонента путем дополнительного назначения соответствующего лиганда.
2. Установлено, что в дооперационном периоде у 48% обследованных пациентов отмечается снижение содержания в крови компонентов антиноцицептивной системы : у 28% людей – концентрации лей-энкефалина, у 12% - ионов магния, у 8% о окситоцина.
3. При клиническом исследовании установлено, что у пациентов, имеющих уменьшение в крови концентрации лей-энкефалина, выявляется наличие поражений желудочно-кишечного тракта – эрозий, язв в стадии рубцевания. У пациентов с исходно сниженной концентрацией в крови ионов магния регистрируется гипертензионный синдром. Это явилось основанием для использования синтетического аналога лей-энкефалина даларина и сульфата магния в качестве адювантов при проведении анестезиологического пособия во время хирургических вмешательств.
4. Инфузия синтетического аналога лей-энкефалина даларгина в дозе 2 мкг/кг/ч в составе анестезиологического пособия по методу ТВА восстанавливает уровень лей-энкефалина в крови в пределах референтных границ. Уменьшается использование опиоидного анальгетика фентанила на 100% в интраоперационном периоде и 2% раствора промедола в послеоперационном периоде на 37% без ухудшения качества антиноцицептивной защиты пациента.
5. Инфузия сернокислой магнезии в дозе 10 мг/кг/ч при проведении анестезиологического пособия по методу ТВА способствует восстановлению концентрации ионов магния в крови до референтных

границ. При этом в 2,1 раза уменьшается расход фентанила во время проведения анестезиологического пособия и на 29% снижается потребность в назначении 2% раствора промедола в послеоперационном периоде без ухудшения качества антиноцицептивной защиты пациента.

6. Интраоперационная инфузия окситоцина в дозе 0,010 МЕ/кг/ч при использовании анестезиологического пособия по методу ТВА на 32% уменьшает потребность в фентаниле. Интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг уменьшает интраоперационный расход фентанила у женщин на 35%, у мужчин - на 25%. В ближайшем послеоперационном периоде количество необходимого для эффективного обезболивания раствора промедола такое же, как и в группе пациентов, которым интраоперационно окситоцин не использовался. Это объясняется тем, что биологический период действия окситоцина продолжается 3 часа.

7. Послеоперационное интраназальное введение окситоцина в дозе 0,060 МЕ/кг каждые 3 часа пациентам после выполнения абдоминальных оперативных вмешательств позволяет в 3,5 раза снизить количество 2% раствора промедола, необходимого для эффективного купирования интенсивного послеоперационного болевого синдрома у женщин и в 2 раза – у мужчин.

8. Интраоперационная инфузия даларгина или сернокислой магнезии при выполнении спинномозговой анестезии у пациентов с выполнением артропластики коленных повышает активность антиноцицептивной системы, определяемой по NOL-технологии соответственно на 28% и 24%. При этом в 3 раза снижается необходимость дополнительного интраоперационного назначения фентанила. В послеоперационном периоде в случае интраоперационного введения даларгина потребность во введении промедола снижается на 53%, при введении сернокислой магнезии – на 43%.

9. Как интра-, так и послеоперационное назначение окситоцина в виде инфузий или интраназального введения пациентам при выполнении операций артропластики коленного сустава в условиях спинномозговой анестезии не способствует уменьшению использования фентанила или промедола, то есть окситоцин не оказывает антиноцицептивного действия при соматическом компоненте боли.

Практические рекомендации

1. Для дифференцированного назначения в качестве адъювантов, позволяющих снижать дозы опиоидов как в интраоперационном, так и в послеоперационном периодах необходимо у пациентов в предоперационном периоде определять концентрацию в крови лей-энкефалина, ионов магния и окситоцина.

2. В качестве лигандов указанных адъювантов применяют синтетический аналог лей-энкефалина даларгин, сернокислую магнезию и окситоцин.
3. У пациентов с исходно сниженным содержанием лей-энкефалина в крови в предоперационном периоде синтетический аналог лей-энкефалина даларгин применяют в виде постоянной инфузии в дозе 2 мкг/кг/ч с началом проведения анестезиологического пособия по методу ТВА или сразу после введения в спинномозговое пространство местного анестетика.
4. У пациентов с исходно сниженным содержанием ионов магния в крови в предоперационном периоде во время проведения анестезиологического пособия по методу ТВА или спинномозговой анестезии применяют постоянную инфузию сернокислой магнезии в дозе 10 мг/кг/ч.
5. У пациентов с исходно сниженным содержанием в крови окситоцином при проведении анестезиологического пособия по методу ТВА используют добавление окситоцина в следующих видах : интраоперационно внутривенно в виде инфузии в дозе 0,010 МЕ/кг/ч, интраоперационно интраназально сразу после вводного наркоза и интубации трахеи в дозе 0,060 МЕ/кг. Продолжительность антиноцицептивного эффекта одной дозы окситоцина составляет 3 часа, в связи с чем через 3 часа аналогичную дозу следует повторить. В послеоперационном периоде для снижения интенсивности послеоперационного болевого синдрома после выполнения интраабдоминальных операций окситоцин следует назначать интраназально каждые 3 часа в дозе 0,060 МЕ/кг.
6. Назначение окситоцина в качестве адъюванта для снижения потребности в опиоидах не эффективно ни в виде инфузий, ни в виде интраназального введения при проведении спинномозговой анестезии.

Список работ, в которых опубликованы основные положения диссертации

1. Саламов Р.З., Слепушкин В.Д. Выбор оптимального метода седации при эндопротезировании крупных суставов. Материалы 1 Всесоюзной научно-практической конференции «Инновационная терапия критических состояний». Махачкала, 2017: 113-114
2. Слепушкин В.Д., Бестаев Г.Г., Саламов Р.З., Шульга Е.В. и другие. Факторы, направленные на снижение у пациентов анестезиолого-операционного риска. Учебно методическое пособие. Владикавказ, 2017: 19 с.
3. Слепушкин В.Д., Созиева А.К., Саламов Р.З., Карсанов А.М. и другие. Анестезиологические аспекты периоперационной безопасности пациентов. Успехи современной науки. 2017; 7: 154-160

4.Саламов Р.З., Слепушкин В.Д. Оптимизация методов купирования болевого синдрома в послеоперационный период у пациентов после эндопротезирования суставов. Аллергология и иммунология. 2017;17(4):287

5.Корячкин А.В., Саламов Р.З., Слепушкин В.Д. Оценка анальгетического эффекта дексаметазона при блокаде внутреннего подкожного нерва (пилотный проект). Материалы конференции «Актуальные и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии. Санкт-Петербург, 2018:82-83

6.Слепушкин В.Д., Бестаев Г.Г., Цориев Г.Г., Саламов Р.З. Парацетамол и/или НПВС в мультимодальном послеоперационном обезболивании у ортопедических больных. Российский журнал боли.2018;58(4):65-67

7. Слепушкин В.Д., Саламов Р.З., Бестаев Г.Г., Цориев Г.В. и другие. Методики обезбоживания при артропластике крупных суставов (обзор литературы). Травматология, ортопедия и военная медицина. 2019;2:68-73

8. Слепушкин В.Д., Цориев Г.В., Саламов Р.З. Нейропептиды в качестве аюуыантной терапии в послеоперационном обезболивании у пациентов после операций на органах брюшной полости. Российский журнал боли. 2020;18:71-72

9. Слепушкин В.Д., Колесников А.Н., Саламов Р.З., Калоева С.К., Цориев Г.В. Активация компонентов антиноцицептивной системы как способ снижения назначения опиоидов в периоперационном периоде. Вестник неотложной и восстановительной хирургии.2021;6(1):150-160

10. Слепушкин В.Д., Саламов Р.З., Батманова Д.Р., Гаглыева Л.Н. Новые аспекты применения окситоцина при проведении анестезиологического пособия. Материалы межрегиональной научно-практической конференции «Комплексное совершенствование системы организации медицинской помощи как главная парадигма реализации национального проекта «Здравоохранение». Владикавказ, 2021:174-176

Список сокращений и условных обозначений

АД – артериальное давление

БИС- биспектральный монитор

ИВЛ- искусственная вентиляция легких

ИФА-иммуноферментный анализ

ЧСС- частота сердечных сокращений

ASA-американская ассоциация анестезиологов

SpO₂- насыщение гемоглобина кислородом артериализированной крови

