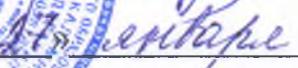


МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
Федеральное Государственное бюджетное образовательное учреждение  
высшего образования  
«Северо-Осетинская государственная медицинская академия»  
(ФГБОУ ВО СОГМА)

УДК 616.036:616-009

№ госрегистрации N-AAAA-A 18-118072690007

УТВЕРЖДАЮ  
Ректор ФГБОУ ВО СОГМА  
Минздрава России  
д.м.н.  О.В. Ремизов  
«17»  2021 г.



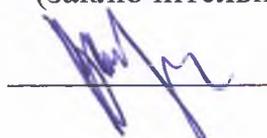
ОТЧЕТ  
О НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОЙ РАБОТЕ

По теме:

ОПТИМИЗАЦИЯ ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ ПРИ ВЫПОЛНЕНИИ  
ОПЕРАЦИЙ ВЫСОКОЙ ТРАВМАТИЧНОСТИ С УЧЕТОМ СУТОЧНЫХ  
БИОРИТМОВ АКТИВНОСТИ ЭНДОГЕННОЙ АНТИНОЦИЦЕПТИВНОЙ  
СИСТЕМЫ

(заключительный)

Руководитель темы



д.м.н., проф. В.Д. Слепушкин

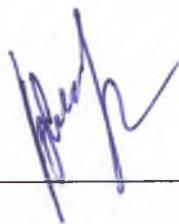
Владикавказ, 2021

## СПИСОК ИСПОЛНИТЕЛЕЙ

### **Руководитель темы**

д-р медицинских наук

профессор



В.Д. Слепушкин

### **Исполнители темы:**

Младший научный сотрудник

ЦНИЛ



М.С. Гутнов

## Реферат

Отчет 23 с., 4 рис., 10 табл., 13 источ., 1 прил.

### ОПЕРАЦИИ ВЫСОКОЙ ТРАВМАТИЧНОСТИ, ОБЕЗБОЛИВАНИЕ, СУТОЧНЫЕ РИТМЫ

Объектом исследования являются пациенты после выполнения операций высокой травматичности.

Цель работы: с позиций хронофизиологии выяснить время наступления интенсивного болевого синдрома у пациентов после выполнения оперативных вмешательств высокой травматичности и выявить взаимосвязь с активностью эндогенной антиноцицептивной системы (нейропептиды, кортизол крови). В процессе работы проводились клинические исследования возникновения интенсивного болевого синдрома у пациентов в послеоперационном периоде после выполнения оперативных вмешательств высокой травматичности.

В результате исследования впервые показано, что интенсивный болевой синдром у 94% пациентов после выполнения операций высокой травматичности возникает в ночные и ранние утренние часы (с 00:00 до 04:00 часов). В эти часы суток снижается активность эндогенной антиноцицептивной системы, определяемой по уровню нейропептидов (лей-энкефалин, мет-энкефалин, бета-эндорфин) и кортизолом в образцах крови.

Основные целевые показатели полученных результатов: возможность прогнозирования упреждающей анальгетической терапии в послеоперационном периоде на протяжении суток.

Степень внедрения: полученные результаты внедрены в абдоминальной, торакальной хирургии, ортопедии-травматологии.

Экономическая эффективность разработки определяется возможностью прогнозирования возникновения интенсивного послеоперационного синдрома и проведения упреждающей анальгетической терапии, что, в конечном итоге, может способствовать уменьшению использования с целью обезболивания опиоидных анальгетиков. Тем самым не происходит привыкания организма к опиоидным анальгетикам.

## СОДЕРЖАНИЕ

1. Введение.....	4
2. 2. Основная часть .....	6
3. 2.1. Характеристика клинического материала . .....	6
4. 2.2. Дизайн послеоперационного наблюдения.....	7
5. 2.3. Анализ суточных биологических ритмов.....	9
6. 2.4. Методы статистического анализа полученных материалов. ....	9
7. 3. Результаты исследований . .....	10
8. 3.1. Почасовое обезболивание пациентов в послеоперационном периоде.....	10
9. 3.2. Содержание компонентов антиноцицептивной системы в крови у пациентов в послеоперационном периоде в дневные и ночные часы.....	14
3.3. Упреждающая аналгезия опиоидам. ....	17
10. 4. Оценка полноты решения поставленных цели и задач .....	20
11. 5. Заключение.....	20
12. 6. Список использованных источников.....	21
13. Приложение А.....	22

### 1.ВВЕДЕНИЕ

Около 86% пациентов, перенесших оперативное вмешательство в клиниках США, страдают послеоперационными болями, В Великобритании указываются цифры от 11 до 37% [10]. Это говорит об актуальности разработок в области обезболивания хирургических пациентов. 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» [5]. В конечном итоге, интенсивность болевых ощущений зависит от соотношения активности ноцицептивной и антиноцицептивной систем. Нейрохимические посредники указанных систем представлены в таблице 1.

**Таблица 1.** Нейрохимические посредники ноцицептивной и антиноцицептивной систем организма

Нейрохимические посредники ноцицептивной системы	Нейрохимические посредники антиноцицептивной системы
Гистамин Серотонин Брадикинин Фосфолипаза A <sub>2</sub> Арахидоновая кислота Циклооксигеназа Простаглицин Простагландин E <sub>2</sub> Липооксигеназа Лейкотриены Субстанция P Пептид, активированный C геном кальцитонина Вазоинтестинальный пептид Холецистокинин Ангиотензин Аланин L-глутамат L-аспарагинат Ионы Ca <sup>2+</sup> Оксид азота Аденозин	Аденозин Бета-эндорфин Лей-энкефалин Мет-энкефалин Гамма-аминомасляная кислота (ГАМК) Ионы Mg <sup>2+</sup> Глицин Окситоцин Кортизол

Хронофизиологический подход должен рассматриваться как универсальный, применимый ко всем уровням организации живого. Все ритмические проявления в организме взаимно связаны, образуя общую структуру [4]. Хронобиология и хронофизиология – это наука, объективно количественно описывающая и исследующая механизмы временной структуры, включая ритмические проявления жизни [7]. Основной биологический ритм с 24-часовым периодом имеет генетическую основу [8,9].

Циркадному или окологосуточному ритму в организме животных и человека подвержены практически все процессы и все параметры жизнедеятельности [2]. Это касается, прежде всего, желез внутренней секреции [3]. Для всех стероидов обнаружены выраженные циркадные ритмы

с максимум между 6 и 10 утра и минимумом между 8 вечера и 2 часа ночи [3, 10].

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 [11,12]. Работ, в которых бы исследовалось содержание энкефалинов и эндорфинов на протяжении суток у людей, мы не встретили.

Цель исследования: с позиций хронофизиологии определить активность основных компонентов антиноцицептивной системы у пациентов в послеоперационном периоде и провести корреляционную связь со временем наступления интенсивного болевого синдрома.

Задачи исследования:

1. Определить активность основных компонентов эндогенной антиноцицептивной системы у пациентов в послеоперационном периоде на протяжении суток, то есть в дневные и ночные часы.

2. Выяснить корреляционную зависимость между почасовым потреблением опиоидных анальгетиков и содержанием в крови компонентов антиноцицептивной системы – нейропептидов (бета-эндорфин, лей-энкефалин, мет-энкефалин), кортизола.

## **2.Основная часть**

### **2.1. Характеристика клинического материала**

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 [1988].

Виды оперативных вмешательств приведены в таблице 2.

**Таблица 2-** Виды оперативных вмешательств у обследованных пациентов

<b>Вид оперативного</b>	<b>Количество</b>	<b>% от общего</b>
-------------------------	-------------------	--------------------

<b>вмешательства</b>	<b>пациентов</b>	<b>количества пациентов</b>
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
<b>ИТОГО</b>	<b>191</b>	<b>100</b>

Средний возраст пациентов составил  $45,6 \pm 5,6$  лет.

Всем пациентам выполнялась анестезиологическое пособие по методу тотальной внутривенной анестезией с использованием дипривана, фентанила, эсмерона.

## **2.2. Дизайн послеоперационного наблюдения**

Исследование выполнено как продольное, проспективное, открытого типа [19]

В исследование вошли 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 и никотиновая зависимость, которое требуют увеличения как интра , так и послеоперационной анальгетической терапии. 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).

Забор венозной крови с информированного согласия пациента осуществляли 6 раз в сутки: в 08:00; 12:00; 16:00; 20:00; 24:00; 04:00 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 – коммерческими наборами на иммуноферментном автоматическом анализаторе Alese (Италия)
2. Бета-эндорфин, лей - энкефалин, мет - энкефалин определяли методом ИФА коммерческими наборами Beachem Peninsula Laboratories, Inc. на автоматическом иммуноферментном анализаторе Alese (Италия)

### **2.3. Анализ суточных биологических ритмов**

Методология оценки биологических циркадианных ритмов была предложена в середине 70-х годов прошлого столетия Ф. Хальбергом [7] и реализована советскими учеными Н.Л. Асланяном и Р.А. Багдасаряном [1]. Биоритмологические показатели оценивались по частотно-индивидуальному косайнер - методу оценки биологических ритмов. 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.

#### **2.4. Методы статистического анализа полученных материалов**

Статистический анализ получаемых данных проводился с использованием пакета прикладных программ STATISTICA. 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  $r$  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 [6]. При этом рассчитывались статистические параметры, обозначенные в таблице 3.

**Таблица 3-** Статистические параметры из полей четырехпольной таблицы частот

<b>Наименование параметра статистики</b>	<b>Результат</b>
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  $P < 0.05$

### **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 4.

**Таблица 4** -Почасовое обезболивание пациентов в первые сутки послеоперационного периода

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

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. Данные суммированы в таблице 5.

**Таблица 5-** Почасовое обезболивание пациентов на вторые сутки послеоперационного периода

Пациенты	12:00	16:00	20:00	00:00	04:00	08:00 -	ИТО ГО
	- 16:00	- 20:00	- 24:00	- 04:00	- 08:00	12.00	
<b>Абсолютное количество</b>	2	2	5	172	10	-	191
<b>Относительное количество в %</b>	1,0	1,0	2,6	90,2	5,2	-	100

Следует отметить, что повторно инъекции опиатных анальгетиков в связи с некупирующимися 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 на протяжении суток нуждались 183 пациентов. Не нуждались в назначении

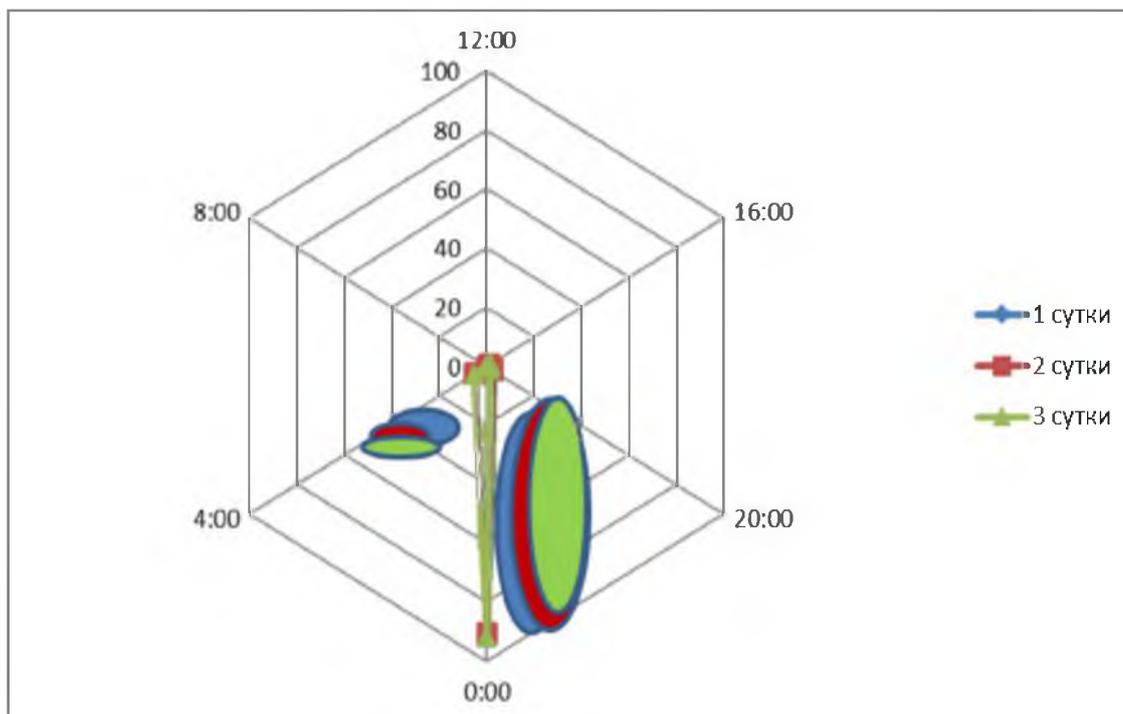
обезболивающих средств в течение третьих суток послеоперационного периода 8 пациентов. В период с 12:00 до 16:00 жалоб на появление болей у пациентов не было. В период с 16:00 до 20:00 жалобы на интенсивные боли были у 3 пациентов, то есть у 1,6% от общего количества, которые нуждались в обезболивании 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 6.

**Таблица 6-** Почасовое обезболивание пациентов на третьи сутки послеоперационного периода

<b>Пациенты</b>	<b>12:00 - 16:00</b>	<b>16:00 - 20:00</b>	<b>20:00 - 24:00</b>	<b>00:00 - 04:00</b>	<b>04:00 - 08:00</b>	<b>08:00-12:00</b>	<b>ИТОГ О</b>
<b>Абсолютное количество</b>	-	3	3	167	10	-	183
<b>Относительное количество в %</b>	-	1,6	1,6	91,7	5,5	-	100

Повторные инъекции промедола в связи с некупирующимся 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.

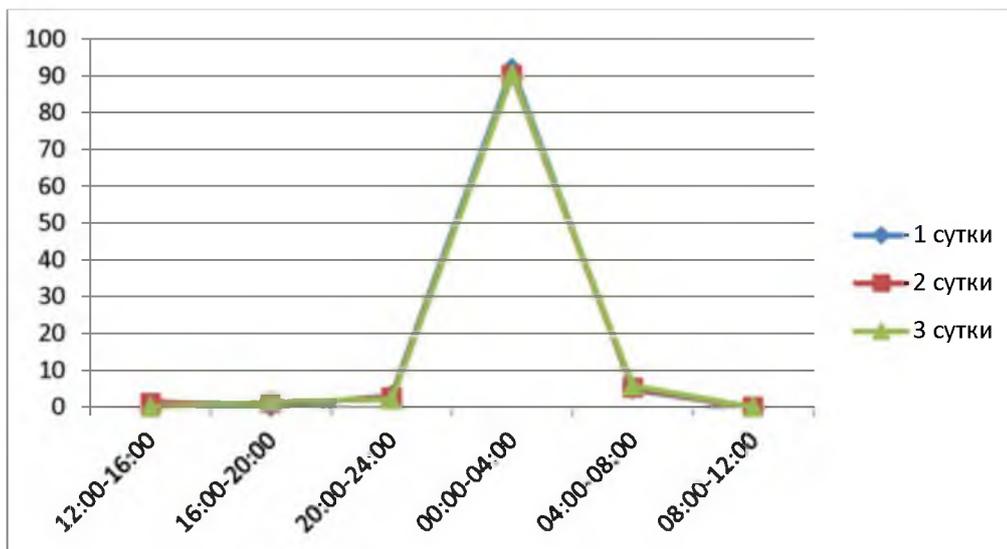
Косайнор анализ суточных биологических ритмов обезболивания пациентов на 1-3 сутки послеоперационного периода приведен на рисунке 1.



**Рисунок 1-** 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 хронофизиология интенсивности болевого синдрома, требующая обезболивания, была одинаковой, то есть пик приходился на 00:00 часов.

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что у подавляющего числа пациентов 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 возникает в ранние утренние часы, то есть в период времени с 04:00 до 08:00. И лишь у небольшого числа пациентов 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 1 и 2.



**Рисунок 2-** Сравнительные результаты почасового возникновения болевого синдрома у пациентов (в %) в течение первых трех суток послеоперационного периода

Из рисунков 1 и 2 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.

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

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 таблицах 7 и 8.

**Таблица 7-**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).

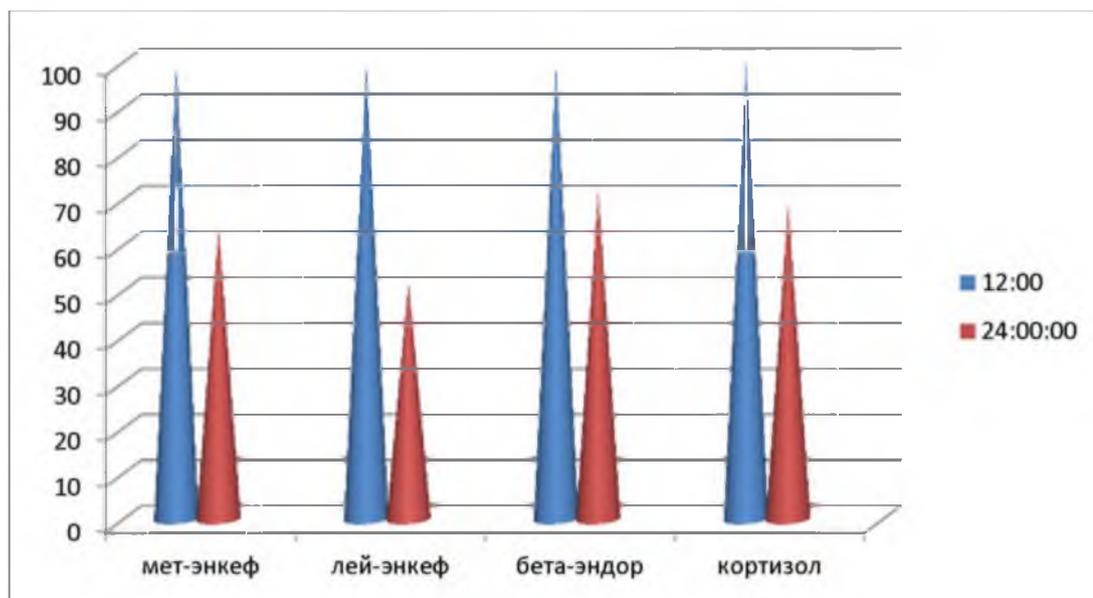
Концентрация лей-энкефалина, мет-энкефалина, бета-эндорфина и кортизола в образцах плазмы крови у пациентов в дневные и ночные часы в течение трех суток послеоперационного периода представлены в таблице 8.

**Таблица 8-** 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- эндорфин (нг/мл)	Кортизол (нмоль/л)
<b>1 сутки</b>				
12:00	289,38±17,13 <sup>^</sup>	3,58±0,25 <sup>^</sup>	98,58±10,06 <sup>^</sup>	942,65±70,12 <sup>^^</sup>
24:00	<sup>^</sup> 102,36±10,12*	1,21±0,10*	<sup>^</sup> 32,79±7,24*	156,11±10,08* *
<b>2 сутки</b>				
12:00	186,93±10,45 <sup>^</sup>	3,28±0,15 <sup>^</sup>	89,69±9,31 <sup>^^</sup>	907,34±67,43 <sup>^^</sup>
24:00	<sup>^</sup> 65,81±9,01**	1,08±0,13* *	30,00±4,69**	145,28±10,26* *
<b>3 сутки</b>				
12:00	113,73±8,02 <sup>^^</sup>	3,19±0,16 <sup>^</sup>	78,58±6,02 <sup>^^</sup>	617,99±60,15 <sup>^^</sup>
24:00	47,89±5,05**	1,03±0,13* *	28,14±5,00**	117,23±10,03* *
<b>Контроль Здоровые лица</b>				
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. <sup>^</sup> - P<0,05; <sup>^^</sup> - P<0,001 по отношению к соответствующей величине у контрольной группы (здоровые лица).

Результаты, приведенные в таблице 8 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, что наглядно видно из рисунка 3.



**Рисунок 3** - 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%

Из данных, приведенных в таблице 8, 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 у пациентов, 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.

Таким образом, 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 стрессорную реакцию в виде операции и наркоза.

При сравнении результатов, представленных в таблицах 4,5,6 и 8 следует, что отмечается прямая корреляционная зависимость ( $r = + 0,68$ ) между наступлением интенсивного болевого синдрома у пациентов в послеоперационном периоде в ночные часы и сниженной активностью эндогенной антиноцицептивной системы также в ночные часы.

### **3.3. Упреждающая аналгезия опиоидами**

Исходя из вышеприведенных результатов, пациентам в послеоперационном периоде в течение трех суток инъекции 1% раствора промедола внутримышечно проводили в 23:00 часов, за исключением тех лиц, которым при наличии интенсивного болевого синдрома обезболивание понадобилось в более ранние часы. Полученные результаты приведены в таблице 9 и на рисунке 4.

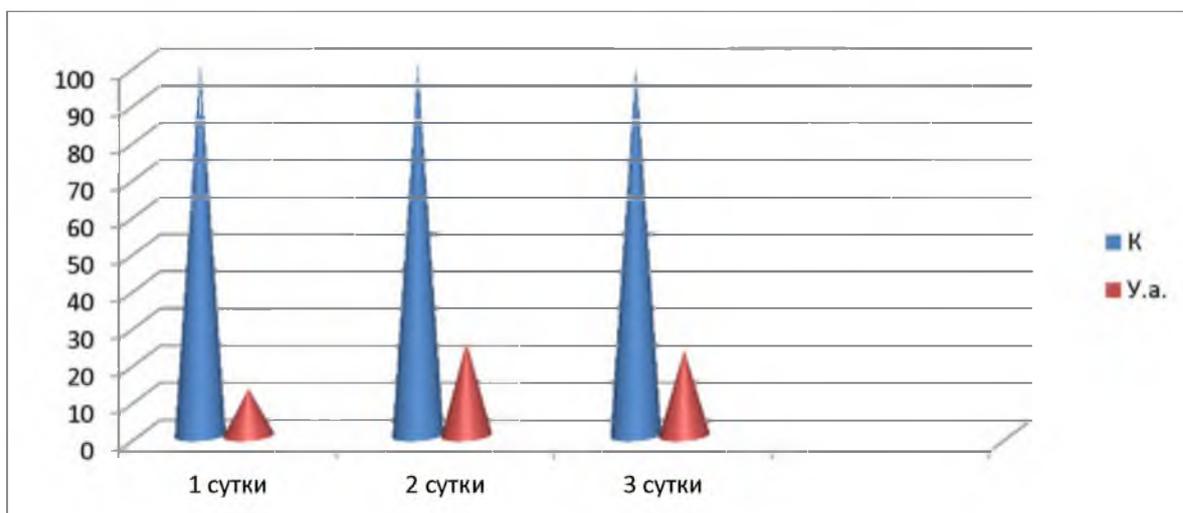
Сравнительные данные о нуждаемости в почасовом послеоперационном обезболивании «по требованию» и в случае упреждающей аналгетической терапии в ночные часы приведены в таблице 9 и на рисунке 4.

**Таблица 9.** Сравнительные результаты почасового обезболивания 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 проводилась аналгетическая терапия «по требованию»; У.а. – группа пациентов, которым проводилась упреждающая аналгетическая терапия в ночные часы.

Из результатов, приведенных в таблице 9 и рисунке 4 видно, что при проведении упреждающей аналгетической терапии в ночные часы гораздо меньше было обращений за повторным обезболиванием.



**Рисунок 4-**Количество пациентов, нуждающихся в обезболивании «по требованию» (К), и пациенты, которым проводилась упреждающая аналгезия в ночные часы (У.а.)

Сравнительные результаты частоты обезбоживания пациентов в послеоперационном периоде, просчитанные по четырехпольной таблице сопряженных частот, приведены в таблице 10.

**Таблица 10-**Статистическая достоверность между частотой обезбоживания в группе «по требованию» и в группе с упреждающей аналгезией в ночные часы

<b>Наименование параметра статистики</b>	<b>Результат 1 сутки</b>	<b>2 сутки</b>	<b>3 сутки</b>
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	7,94	3,98	4,35
Атрибьютивный риск, АР	87,40	74,90	77,00
Стандартная ошибка АР	2,15	2,77	2,69
Пределы 95% для АР	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 10, частота обезбоживания 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».

Таким образом, полученные 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%) нуждается 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 анальгезии (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. Не требуется назначение анальгетической терапии в плановом порядке, то есть через каждые 4 – 6 часов после проведения оперативного вмешательства, что позволяет сократить использование центральных опиатных анальгетиков, а также позволяет упорядочить работу среднего медицинского персонала.

#### **4. Оценка полноты решения поставленных цели и задач**

Приведенные результаты показывают, что поставленная цель и две задачи исследования полностью решены, положительные результаты исследования подтверждены статистическими методами. Полученные результаты являются оригинальными и не имеют аналогов в зарубежных исследованиях.

#### **5. Заключение**

В результате проведенных исследований установлено:

- у подавляющего большинства пациентов после выполнения оперативных вмешательств высокой травматичности интенсивный послеоперационный

болевого синдром в течение трех послеоперационных суток возникает в ночные и ранние утренние часы (с 00:00 до 04:00 часов);

- возникновение интенсивного болевого синдрома в послеоперационном периоде в ночные часы прямо коррелирует с уменьшением активности эндогенной антиноцицептивной системы в ночные часы, представленной нейропептидами – лей-энкефалин, мет-энкефалин, бета-эндорфин и кортизолом.

Задачи, поставленные в данном исследовании, полностью решены.

Разрабатываются исходные данные для рекомендаций по использованию полученных результатов в хирургии, травматологии и ортопедии, в частности, по обезболиванию с конечным возможным итогом – уменьшению применения опиоидных анальгетиков.

Полученные в ходе выполненной НИР результаты оригинальны и не имеют аналогов в отечественной или зарубежной литературе.

#### **6.Список использованных источников**

1. Асланян Н.Л. (под ред.). Косайнор- анализ биологических ритмов/Н.Л. Асланян. // Ереван, 1979.- 20 с.
2. Дильман В.М. Большие биологические часы. [Текст]/ В.М. Дильман //Изд-во «Знание». М., 1986.- 255 с.
3. 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.
4. Катинас Г.С. Аналитическая хронобиология. [Текст] /Г.С. Катинас, С.М. Чибисов, Г.М. Халаби, [и др.]. //Москва-Бейрут, 2017.- 238 с.
5. 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.
6. Тихова Г.П. Четырехпольная таблица частот -Бритва Оккама в мире статистики/ Г.П. Тихова // Регионарная анестезия и лечение боли.-2012.-Т.6.-№3.- С.69-75.

7. 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.
8. 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.
9. Halberg F. Time structures (chronomes) in us and around us. [Text] /F. Halberg, S. Chibisov, I. Radysh [et al.] //Moscow: PFUR, 2005.- 186 p.
10. Jae Hang Shim. Multimodal analgesia or balanced analgesia: the better choice?// Korean J Anesthesiol.- 2020-N5.- P.361-362.
11. 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.
12. Lim A.T.W. Stress-induced changes in plasma, pituitary and hypothalamic immunoreactive b-endorphin: effects of diurnal variational, adrenalectomy, corticosteroids, and opiate agonists and antagonists [Text] / A.T.W. Lim, J.W. Funder //Neuroendocrinology.-1983.-V.36.-N3.-P.225-234.
13. McIntosh T.K. Prolonged disruption of plasma beta-endorphin dynamics after trauma in the nonhuman primate[Text] // Endocrinology.-1987.-V.120.-N5.- P.1734-1741.

## **Приложение А**

### **Список публикаций, полученных в результате выполнения НИР**

1. Слепушкин В.Д., Абазова И.С., Кишев А.Х., Цориев Г.В. и др. Многоцентровые исследования по вопросам хронофизиологии в анестезиологии и реаниматологии. Курортная медицина. 2018. №3. С.81-83.
2. Слепушкин В.Д., Цориев Г.В. Хронофизиологическая активность антиноцицептивной системы как фактор формирования послеоперационной боли. Международный научно-исследовательский журнал. 2018. №3. С.131-135.

3. Колесников А.Н., Ахильгова Л.И., Слепушкин В.Д., Гридасова Е.И. и др. Циркадные ритмы в лечении реанимационных больных. Травматология, ортопедия и военная медицина. 2019. №1. С.73-79.

4. Слепушкин В.Д., Саламов Р.З., Бестаев Г.Г., Цориев Г.В., Гасиев З.Н. Нургушиев Д.Р. Методики обезболивания при артропластике крупных суставов. Травматология, ортопедия и военная медицина (Донецк). 2019. №2. С. 68-73.

5. Цориев Г.В., Слепушкин В.Д., Калоева С.К. Патент РФ №2685490 от 18.04. 2019г «Способ прогнозирования наступления болевого синдрома у пациентов после торакоабдоминальных операций».

6. Гасиев З.Т., Слепушкин В.Д., Цориев Г.В., Саламов Р.З. Нейропептиды в качестве адьювантной терапии в послеоперационном обезболивании у пациентов после операций на органах брюшной полости. Российский журнал боли. 2020. №5. С.71-72.