

Цориев Георгий Владимирович

Послеоперационное обезболивание пациентов с позиций хронофизиологии

14.01.20 – анестезиология и реаниматология

АВТОРЕФЕРАТ

**Диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук**

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Северо-Осетинская Государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации г. Владикавказ

Научный
руководитель: Доктор медицинских наук, профессор
Слепушкин Виталий Дмитриевич

Официальные
Оппоненты: **Потапов Александр Леонидович**
Доктор медицинских наук, профессор,
Заведующий отделением реанимации
и интенсивной терапии
Медицинский радиологический научный
центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ
«НМИРЦ» МЗ России

Лубнин Андрей Юрьевич
Доктор медицинских наук, профессор
руководитель отдела анестезиологии,
реанимации и интенсивной терапии Научный Медицинский
Исследовательский центр Нейрохирургии
им. акад. Н.Н. Бурденко МЗ России

**Ведущая
организация** ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский
университет» Министерства здравоохранения Российской
Федерации

Защита состоится «27» сентября 2019 года в _____ 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

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 месяцев (Treede R-D., 2015; Zaccagnino M.P. et al., 2017). Особенно сложно достичь адекватной анальгезии у пациентов, перенесших хирургические вмешательства на органах верхнего этажа брюшной полости и органах грудной клетки. Около 70% этих пациентов испытывают стойкие послеоперационные боли, у 44% пациентов продолжительность болевого синдрома превышает 6 месяцев, и 66% из них нуждаются постоянно в обезболивании (Rodgers A. et al., 2000; Brewer R., 2003; Mehlisch D.R., 2003).

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 хронизации болевого синдрома, поэтому любые клинические исследования, направленные на выяснения механизмов боли и ее купирования, являются актуальными.

В литературе имеются лишь отдельные исследования о проявлении интенсивного болевого синдрома в различное время суток. Это касается, в частности, нейропатической боли (Gilron I. et al., 2013). Данных о распределении интенсивности болевого синдрома в течении послеоперационного периода мы не встретили.

Первым направлением наших исследований являлось изучение интенсивности болевого синдрома в течение суток 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 направление проведенных исследований показало, что возникновение интенсивного болевого синдрома в ночные и ранние утренние часы, является следствием ослабления активности эндогенной опиоидной системы.

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

Цель: 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:

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 лиц после выполнения оперативных вмешательств высокой травматичности. Определено, что наибольшая потребность в опиоидах появляется в ночное время 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 с проведением после плановых оперативных вмешательств на крупных суставах нижних конечностей отмечаются особенности возникновения послеоперационного болевого синдрома, отличающиеся от пациентов, 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%) – 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 наркотическими анальгетиками.

Впервые показано, что содержание в крови людей нейропептидов мет-энкефалина, лей-энкефалина, 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, 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 снижением в ночное время суток, то есть повторяет динамику содержания в крови. Идеологией работы является рациональное эффективное назначение опиоидных анальгетиков для купирования болевого синдрома у пациентов в послеоперационном периоде и упреждающая анальгезия, направленная на повышение комфортности жизнедеятельности пациента.

Теоретическая значимость работы заключается в том, что:

1. Доказано, что 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 анальгетической терапии.

Практическая значимость работы заключается в том, что:

1. По результатам обследования пациентов в послеоперационном периоде с позиций хронофизиологии можно планировать назначение упреждающей анальгетической 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 анальгетическую 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 системы.

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.

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 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 о том, что у 92% больных интенсивный болевой синдром, развивается в промежуток времени с 00:00 до 04:00 разработана схема упреждающей анальгезии интенсивного послеоперационного болевого синдрома.

Проведение упреждающей анальгезии 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 литературы (90%), лично разработаны и апробированы методологические и методические основы данного научного исследования (90%). Автор принимал не посредственное участие в проведении анестезиологического пособия (70%) и послеоперационного наблюдения 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 26.07.2018 г.

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, кафедре 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.), Форум ортопедо-травматологов Северного Кавказа. (Владикавказ, 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, 2018г.), XVII Съезд Федерации Анестезиологов и реаниматологов с международным участием «Актуальные вопросы совершенствования Анестезиолого-реанимационной помощи в Российской Федерации» (Санкт- Петербург, 2018г.)

Публикации. По теме диссертационного исследования опубликовано 18 работ, в том числе 5 – 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. Подана заявка на получение патента «Способ прогнозирования наступления болевого синдрома у пациентов после торакоабдоминальных операций». Получена приоритетная справка, регистрационный № 2018117410 от 14.05.2018 г

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 158 источников из них 82 - отечественных и 71 зарубежного. 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.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Всего было обследовано 259 лиц обоего пола (здоровых и больных), что представлено в таблице 1.

Таблица 1. 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	14
Здоровые лица, у которых в дневное и ночное время суток проводили забор слюны для определения нейропептидов и кортизола	6
Всего обследованных лиц	259

В основную клиническую группу вошел 191 пациент (Табл.2), которых обследовали в первые трое суток после выполнения плановых оперативных вмешательств высокой травматичности, согласно Европейским стандартам для планирования послеоперационного обезболивания (European Minimum Standards, 1988).

Таблица 2- Виды оперативных вмешательств.

Виды оперативных вмешательств у обследованных пациентов

Вид оперативного вмешательства	Количество пациентов	% от общего количества пациентов
Торакотомия, резекция доли легкого лобэктомия (по поводу опухоли легкого).	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 2, большинство обследованных пациентов относятся к группе с торакальными оперативными вмешательствами. Здесь мы исходили из литературных данных, в которых говорится, что хроническая послеоперационная боль формируется у каждого второго пациента после ампутации нижних конечностей, мастэктомии, постторакальных вмешательств в случае неадекватного интра-и/или послеоперационного обезболивания (Загорюлько О.И. с соавт., 2017).

Анестезиологическое пособие

В группе пациентов, оперированных на органах грудной полости, после премедикации за 30 мин до операции промедолом 2% (20мг) 1,0 мл и димедролом 1% (10мг) 1,0 мл внутримышечно в обычных дозировках, вводный наркоз осуществляли диприваном из расчета 2,5 мг/кг массы тела, фентанилом 200 мкг/кг и рокурония бромид (круарон) (0,6 мг/кг). Основной наркоз проводился ингаляцией десфлурана 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 MEC 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.

В группе пациентов, оперированных на органах брюшной полости, после премедикации за 30мин до операции промедолом 2% (20мг) 1,0 мл и димедролом 1% (10 мг) 1,0 мл внутримышечно, анестезиологическое пособие проводили по типу 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 Fabiusplus (Drager, Германия). Осуществлялся мониторинг АД, ЧСС, ЭКГ, SpO₂ монитором MEC 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 составляла 243± 28 минут.

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

Продолжительность анестезиологического пособия варьировала от 156 до 210 минут, в среднем составляя 166 ± 20 минут.

Дизайн послеоперационного наблюдения

Исследование выполнено как продольное, проспективное, открытого типа (Болякина Г.К., 2008).

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

Критерии включения пациентов в исследование:

Едва заметная	1													
Нет боли	0													

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

Клиническое обследование 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: эндопротезирования коленного сустава 4 пациентов (2 мужчин и 2 женщин в возрасте от 36 до 58 лет) и эндопротезирование 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.

Этапы исследования

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

2 этап. Определение содержания нейропептидов (лей-энкефалина, мет-энкефалина, бета-эндорфина), глюкокортикоидов (кортизол) у 101 пациента в первые трое суток после выполнения различного хирургического вмешательства 12:00; 24:00 часов

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 анальгетическая терапия опиоидными анальгетиками (промедол 2 % 1,0 мл внутримышечно) пациентам в течение первых суток в 20:00 после выполнения оперативных вмешательств – 48 пациентов 28 женщин и 20 мужчин, средний возраст $-54,3 \pm 3,4$ года. Оперативные вмешательства: торакотомия – 11 человек, операции на органах брюшной полости – 3 человека, эндопротезирование крупных суставов нижних конечностей 34 человека.

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).

Методы статистического анализа полученных материалов

Статистический анализ получаемых данных проводился с использованием пакета прикладных программ STATISTICA версия 6,0 № SRB081290918Y21526A12. 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 (Тихова Г.П., 2012).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

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.

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 2 пациента (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

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, 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, (2,1%). 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.

Косайнор - анализ полученных результатов приведен на рисунке 1.

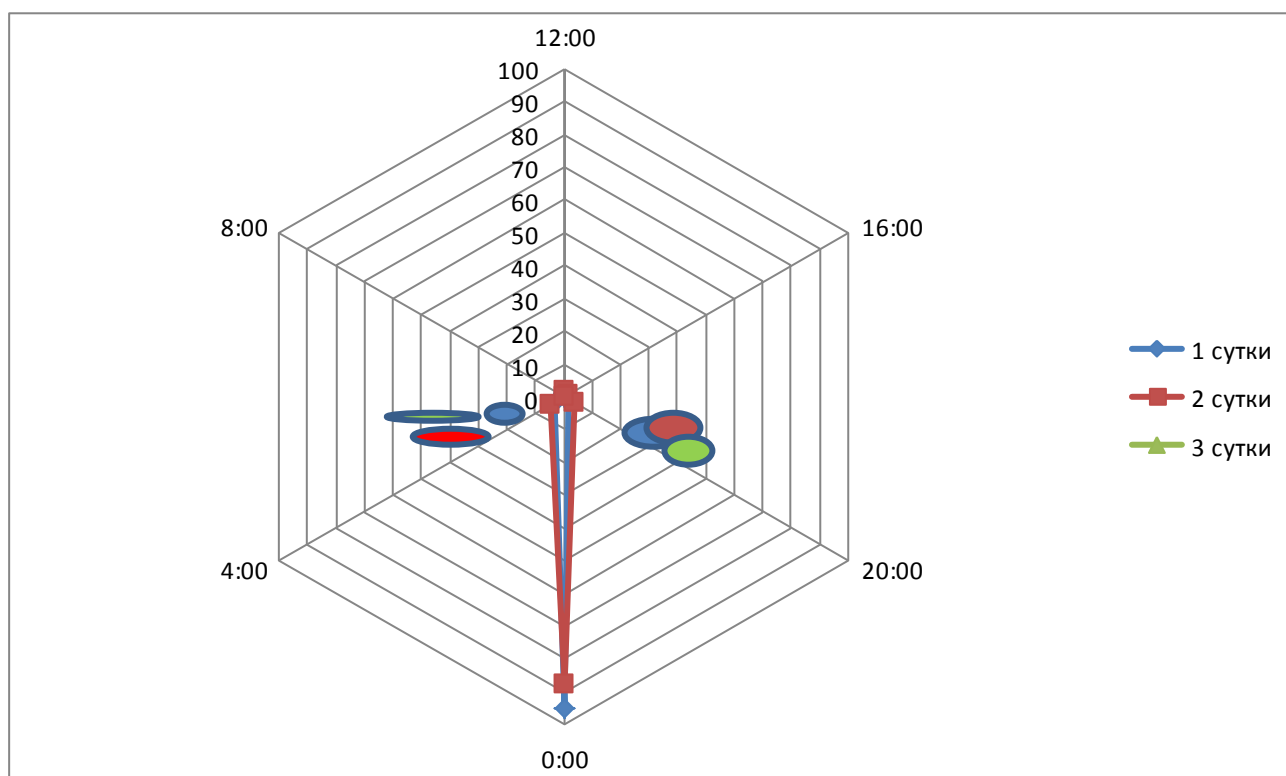


Рисунок 1- Косайнор анализ суточных биологических ритмов обезбоживания у пациентов в 1-3 сутки послеоперационного периода

Почасовое обезбоживание пациентов в послеоперационном периоде в зависимости от пола, возраста и вида оперативного вмешательства

Почасовое обезбоживание пациентов мужского пола

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

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 обезбоживание 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, по шкале ВАШ менее 5 баллов.

На третьи сутки послеоперационного периода, на интенсивные послеоперационные боли жаловались 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.

Почасовое обезболивание пациентов женского пола

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

Таблица 4 - 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 4, 92,6% женщин отмечали возникновение интенсивной послеоперационной боли по шкале ВАШ более 6 баллов, 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 5 и менее баллов.

В таблице 5 приведены результаты почасового обезболивания пациентов женского пола на вторые сутки после выполнения оперативного вмешательства.

В обезболивании нуждались все 68 обследуемых.

Таблица 5– 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 промежуток суток между 00:00 и 04:00 часов, а оставшиеся 4 женщины 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 анальгетика (промедола 2% 1,0 мл внутримышечно) сообщила 1 пациентка в промежуток времени между 00:00 и 04:00 часов.

На третьи сутки послеоперационного периода обезболивания не требовали 7 пациенток или 10,3%. У оставшихся 61 пациентки интенсивные боли регистрировались: 58 женщин или 95,1% в период между 00:00 и 04:00 часов – от общего количества, у 3 пациенток (4,9%) боли появились между 04:00 и 08:00 утра (таблица 6).

Таблица 6– 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.

Повторных назначений опиатов ни одной пациентке не потребовалось.

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

Проведенный сравнительный анализ показал, что как у мужчин, так и у женщин 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 лиц женского пола в остальное время суток интенсивных болей не отмечалось. 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 более гетерогенна, чем у пациентов женского пола. Также следует отметить, что 10,3% пациентов 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 (1970) в своих классических исследованиях по стрессу указывал, что глюкокортикоиды и прогестерон обладают анальгетическими и гипнотическими свойствами.

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).

Получено, что у подавляющего числа 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 необходимости послеоперационного обезболивания в зависимости от локализации зоны оперативного вмешательства. Наиболее сильные боли испытывали пациенты, оперированные на органах грудной клетки и брюшной полости. У пациентов с проведением 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.

Из литературы также известно, что особенно сложно достичь адекватной анальгезии 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).

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

Содержания в крови нейропептидов и кортизола 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 7.

Таблица 7- Содержание в крови нейропептидов и кортизола у здоровых людей в дневное и ночное время суток

Наименование нейропептида	Содержание в 12:00	Содержание в 24:00
Мет-энкефалин (нг/мл)	$68,36 \pm 5,11$	$43,82 \pm 4,13^*$
Лей-энкефалин (нг/мл)	$2,16 \pm 0,11$	$1,13 \pm 0,09^*$
Бета-эндорфин (нг/мл)	$37,81 \pm 3,26$	$27,11 \pm 2,05^*$
Кортизол (нмоль/л)	$78,25 \pm 6,11$	$54,14 \pm 4,35^*$

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

Как видно из данных таблицы 7, 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).

Определение содержания кортизола в крови у 14 здоровых добровольцев также проводили в 12:00 и в 24:00. Полученные результаты сведены в таблице 3.

Как видно из данных таблицы 7 содержание в крови кортизола у здоровых добровольцев статистически достоверно ниже в ночные часы по отношению к дневным.

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

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 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)	Бета-эндорфин (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).

Приведенные сравнительные результаты таблицы 8, показывают, что у прооперированных 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. Болевой синдром у пациентов в послеоперационном периоде в дневное время, по шкале ВАШ менее 5 баллов, а в ночное время суток 6 и более баллов.

Из данных, приведенных в таблице 8, 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 на оперативное вмешательство.

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 в послеоперационном периоде в дневные и ночные часы в сравнении с лицами контрольной группы приведена в таблице 9

Таблица 9– 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)
1 сутки				
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**
2 сутки				
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**
3 сутки				
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	30,41±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 9

Как видно из результатов исследования биологически активных веществ в слюне, приведенные в таблице 9, 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 бета-эндорфина 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.

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 пациентов.

Упреждающая аналгезия опиоидами

Полученные нами результаты по проведению обезболивания у пациентов с высоко травматичными 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 (то есть до появления интегсивной 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 (опиоидными анальгетиками) в плановом порядке, то есть через 4 – 6 часов после проведения оперативного вмешательства, что позволяет сократить использование центральных опиатных анальгетиков, а также в какой-то мере упорядочить работу 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 промежутки 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 часами. У отдельных пациентов мужского пола (1,6%) 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, 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, 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 независимо 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, часть которых на вторые и третьи сутки вообще не нуждалась в обезболивании.

Дальнейшими исследованиями установлено, что динамика содержания нейропептидов 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.

Получено, что 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, что 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 не инвазивным способом забора биологического материала для определения активности компонентов антиноцицептивной системы в различное время суток.

Назначение упреждающей анальгезии (то есть за 1 – 1,5 часа до появления интенсивной боли) в ночное время суток показало, что у большинства пациентов интенсивный болевой синдром не развивался, то есть послеоперационный период протекал 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

ВЫВОДЫ

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, интенсивная боль возникает в ранние утренние часы - с 04:00 до 08:00 у пациентов (4,8-5,5%). 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 после 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, наркотическими анальгетиками.

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. 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.

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, и послеоперационный период протекает более комфортно.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Полученные с позиций хронофизиологии данные позволяют планировать назначение упреждающей анагетической 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 анагетиков, 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 12-14% пациентов) – с 04:00 до 08:00 часов.

3. Назначение упреждающей анагезии, то есть ведение опиоидных анагетиков в 23:00 (до появления интенсивной боли) позволяет предупредить развитие интенсивного болевого синдрома у большинства пациентов, и 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 РАБОТ, В КОТОРЫХ ОПУБЛИКОВАНЫ ОСНОВНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ ДИССЕРТАЦИИ

1. Хронобиологическая характеристика послеоперационной боли и механизм ее возникновения / Слепушкин В.Д., **Цориев Г.В.**, Плиева А.Б. // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. 2014.Т.16. №5 (4). – С.1418-1421.
(диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,09 а.п.л.)
2. Хронобиологические параметры при лечении пациентов, находящихся в критическом состоянии. / В.Д. Слепушкин, **Г.В. Цориев**, А.Х. Кишиев, Л.И.Ахильгова, И.С. Абазова, М.Ю. Оксанова. // Аллергология и иммунология. 2017.Т.18.№4.- С 243.(диссертанту принадлежит клинический материал, выводы исследования 0,09 а.п.л.)
3. Хронофизиологическая активность антиноцицептивной системы как фактор формирования послеоперационной боли. / Слепушкин В.Д., **Цориев Г.В.** //Международный научно- исследовательский журнал. 2018 .№ 3(69)- С.131-133.
(диссертанту принадлежит идея исследования, клинический материал 0,1 а.п.л.)
4. Многоцентровые исследования по вопросам хронофизиологии в анестезиологии и реаниматологии / Слепушкин В.Д., Абазова И.С., Кишев А.Х., **Цориев Г.В.**, Бестаев Г.Г., Оксанова М.Ю., Ахильгова Л.И. // Курортная медицина. 2018.№3 - С. 81-83.
(диссертанту принадлежит идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,02 а.п.л.)
5. Парацетамол и/или НПВС в мультимодальном послеоперационном обезболивании у ортопедических пациентов? / В.Д. Слепушкин, Г.Г. Бестаев, **Г.В. Цориев**, Р.З Саламов //Российский журнал боли.2018№4- С.65-67 (диссертанту принадлежит идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,02 а.п.л.)
6. Слепушкин В.Д., **Цориев Г.В.** Эндогенные механизмы формирования послеоперационной боли в хронобиологическом аспекте //21 век: фундаментальная наука и технологии. North Charleston, USA. 2014.Т.2.- С.17-19.(диссертанту принадлежит клинический материал, выводы исследования 0,09 а.п.л.)
7. **Цориев Г.В.**, Слепушкин В.Д. Хронобиологические аспекты болевого синдрома у хирургических больных в послеоперационном периоде // «Малоинвазивная и бескровная хирургия - реальность XXI века». Материалы научно - практической конференции с международным участием.- Владикавказ , 2014.- С.77-79. (диссертанту принадлежит клинический материал, выводы исследования 0,09 а.п.л.)
8. Слепушкин В.Д, **Цориев Г.В.** Оптимизация интра - и послеоперационного обезбоживания с позицией хронофизиологии / Слепушкин В.Д, Цориев Г.В. Абазова И.С., Оксанова М.Ю., Ахильгова Л.И.// «Безопасность больных в анестезиологии – реаниматологии, высокотехнологичные и инновационные методы интенсивной терапии». Первый конгресс анестезиологов и реаниматологов ЮГА России.- Ростов-на - Дону, 2014.- С.105-106. (диссертанту принадлежит идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,01 а.п.л.)
9. Caratteristiche cronobiologiche del dolore postoperatorio / Slepushkin V.D., **Tsoriev G.V.**// Italian Science Review.-2014.-9 (18).-P.89-93. (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,09 а.п.л.)

10. **Цориев Г.В.**, Слепушкин В.Д., Плиева А.Б. Хронофизиология послеоперационной боли //«Новое в хирургии, анестезиологии и реаниматологии» Материалы международной научно-практической конференции.- Цхинвал, 2015- С.137-140. (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,09 а.п.л.)
11. Слепушкин В.Д., **Цориев Г.В.** Хронобиологическая характеристика послеоперационной боли и механизм ее возникновения // «Актуальные вопросы железнодородной медицины в условиях реформирования здравоохранения». Материалы I межрегиональной научно - практической конференции.- Владикавказ, 2016.- С181-183. (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,05 а.п.л.)
12. Слепушкин В.Д., Абазова И.С., **Цориев Г.В.**, Тетов Х.М. Результаты совместных исследований сотрудников СОГМА и КБГУ по хронофизиологии в анестезиологии и реаниматологии // «Актуальные вопросы современной медицины». Материалы международной научно - практической конференции, посвященной 50-летию медицинского факультета КБГУ. Нальчик, 2016.- С131-132. (диссертанту принадлежит идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,01 а.п.л.)
13. В.Д. Слепушкин, Г.К. Мильдзихов, Д.П. Доев, Г.Г. Бестаев, Г.В. Цориев, С.А. Кобыченкова, Г.З. Саламов , А.М. Сейсенгалиева // «Интеллектуализация –основная концепция обучения врачей на кафедре анестезиологии, реанимации и интенсивной терапии ГБОУ ВПО СОГМА. Владикавказ,2016.-С59-60. (диссертанту принадлежит идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,01 а.п.л.)
- 14.**Цориев Г.В.**, Слепушкин В.Д. Хронобиологические нейроэндокринные механизмы формирования болевого синдрома у хирургических больных в послеоперационном периоде// «Инновационные технологии в медицине неотложных состояний» г. Донецк 2017.-С178-180. (диссертанту принадлежит , клинический материал, выводы исследования 0,03 а.п.л.)
- 15.**Цориев Г.В.**, Слепушкин В.Д. Хронобиологические особенности послеоперационного обезболивания пациентов в зависимости от пола и возраста. //«Новые технологии в неотложной хирургии и анестезиологии-реаниматологии». Материалы межрегиональной научно - практической конференции с международным участием. - Владикавказ , 2018.- С.62-65. (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,06 а.п.л.)
- 16.**Цориев Г.В.**, Слепушкин В.Д., Степин В.С., Асяева Р.О. Концепция хронофизиологии послеоперационной боли // «Актуальные вопросы совершенствования анестезиолого - реанимационной помощи в Российской Федерации». XVII съезд федерации анестезиологов и реаниматологов. Санкт – Петербург, 2018.С.246-247. (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,06 а.п.л.)
17. Слепушкин В.Д., Абазова И.С., **Цориев Г.В.**, Оксанова М.О. Хронофизиология в анестезиологии реаниматологии //«Актуальные вопросы совершенствования анестезиолого - реанимационной помощи в Российской Федерации». XVII съезд федерации анестезиологов и реаниматологов. Санкт – Петербург, 2018.С.217-218. (диссертанту принадлежит основная идея исследования, клинический материал, выводы исследования 0,06 а.п.л.)

18. Слепушкин В.Д, Шульга Е.В., **Цориев Г.В.**, Обедин А.Н. Методы оценки интенсивности болевого синдрома (Methods of pain intensity syndrome assessment) / (учебно – методическое пособие). Владикавказ, Ставрополь -2018 г. 26 с.

Список использованных сокращений

АД – артериальное давление

ВАШ – визуально - аналоговая шкала

ГАМК – гамма - аминокислотная кислота

ГГНС – гипоталамо - гипофизарно-надпочечниковая система

СРШ – словесная рейтинговая шкала

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиограмма

SpO₂ – напряжение кислорода в артериальной крови в %