

*На правах рукописи*



**Шиндяпина Наталия Вячеславовна**

**КЛИНИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ СУБАНЕСТЕТИЧЕСКИХ ДОЗ КЕТАМИНА  
В ПЕРИОПЕРАЦИОННЫЙ ПЕРИОД КЕСАРЕВА СЕЧЕНИЯ  
У ПАЦИЕНТОК С НИЗКИМ БОЛЕВЫМ ПОРОГОМ**

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

**АВТОРЕФЕРАТ**

диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2025

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, доцент

**Маршалов Дмитрий Васильевич**

**Официальные оппоненты:**

**Щеголев Алексей Валерианович** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное военное образовательное учреждение высшего образования «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» Министерства обороны Российской Федерации, начальник кафедры (клиники) военной анестезиологии и реаниматологии им. Б.С. Уварова.

**Глушенко Владимир Анатольевич** – доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий научным отделением анестезиологии, реаниматологии и алгологии.

**Ведущая организация:** федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «16» июня 2025 г. в 12:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 при ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194100, г. Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2).

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России (194223, г. Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, д. 39) и на сайте ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России <http://gpmu.org>.

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» 2025 г.

Ученый секретарь  
диссертационного совета,  
доктор медицинских наук, доцент

Пшениснов Константин Викторович

## **ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ**

### **Актуальность исследования**

Кесарево сечение (КС) является самой частой хирургической операцией в мире (Kan A., 2020). Примерно 20% родильниц испытывают интенсивную боль в ранний послеоперационный период (Gamez B.H., Habib A.S., 2018). Неадекватное послеоперационное обезболивание препятствует ускоренному восстановлению после КС и может иметь долговременные последствия, повышая риски хронической боли, послеродовой депрессии, трудностей с грудным вскармливанием (Рязанова О.В. и др., 2021). Вероятным решением данной проблемы является смена стратегии – «стандартизованная анальгезия для всех» на «персонализированное обезболивание» каждой пациентки. Для решения этой задачи важно уже на предоперационном этапе выявить пациенток, входящих в группу риска высокой интенсивности послеоперационной боли.

### **Степень разработанности темы исследования**

Один из факторов, влияющих на интенсивность послеоперационной боли, – болевой порог пациента. При этом различные методы определения болевого порога демонстрируют неоднозначные результаты в прогнозировании послеоперационной боли (Tan H. et al., 2021; Lukas P. et al., 2022). На текущий момент не определена оптимальная методика прогнозирования интенсивной послеоперационной боли у пациенток акушерско-гинекологического профиля, а использование у них уровня болевого порога в качестве предиктора до сих пор не было.

Возможным механизмом формирования низкого болевого порога может быть повышенная активность NMDA-рецепторов, являющихся одним из типов глутаматных рецепторов центральной нервной системы (Goswami N. et al., 2021). Антагонисты NMDA-рецепторов, такие как кетамин, могут использоваться для уменьшения болевой чувствительности и повышения болевого порога, блокируя патологическую активацию этих рецепторов (Овчинин А.М., Яворовский А.Г., 2024). Однако не определены оптимальные дозы и режим использования кетамина с анальгетической и антигиперальгезивной целью, достоверно неизвестен профиль безопасности кетамина в акушерской популяции, что требует

проведения метаанализа. Несмотря на большое количество исследований эффектов низких доз кетамина в периоперационный период КС, ни одна из них не рассматривает влияние кетамина на показатели послеоперационного восстановления, что требует дополнительного изучения.

**Цель исследования:** повысить качество оказания медицинской помощи пациенткам, перенесшим кесарево сечение, на основе внедрения методики персонализированного послеоперационного обезболивания с использованием субанестетических доз кетамина.

Для достижения поставленной цели были сформулированы следующие **задачи исследования:**

1. Выявить предикторы интенсивной боли после операции кесарева сечения.
2. Провести метаанализ клинических эффектов низких доз кетамина в периоперационный период кесарева сечения.
3. Провести сравнительный анализ эффективности и безопасности различных субанестетических доз кетамина у пациенток с разным болевым порогом в послеоперационный период кесарева сечения.
4. Определить влияние субанестетических доз кетамина на качество послеоперационного восстановления у родильниц с разным болевым порогом.
5. Разработать алгоритм периоперационного обследования и обезболивания с учетом болевого порога беременной.

### **Научная новизна**

1. Впервые проведена оценка прогностической значимости порога и переносимости боли для предикции интенсивной боли после операции КС.
2. Впервые в Российской Федерации проведен метаанализ, посвященный использованию субанестетических доз кетамина у пациенток, перенесших КС.
3. Впервые научно обосновано использование субанестетической дозы кетамина, равной 0,25 мг/кг, во время операции КС для профилактики интенсивной послеоперационной боли.

4. Впервые в отечественной практике разработан оригинальный алгоритм для выбора тактики обезболивания периоперационного периода КС.

5. Впервые комплексно изучено влияние различных субанестетических доз кетамина на течение послеоперационного периода у родильниц.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Расширены представления о возможностях селективного применения субанестетических доз кетамина в периоперационный период КС для достижения наилучшей анальгетической эффективности и низкой частоты побочных реакций.

Для анестезиологов-реаниматологов предоставлен инструмент для оценки болевого порога у беременных, что влияет на выбор анестезиологического обеспечения в периоперационный период, тем самым способствует его персонификации.

Разработанная методика предупреждения интенсивной послеоперационной боли повышает эффективность и безопасность анестезиологического обеспечения периоперационного периода КС.

Разработанное приложение, включающее онлайн-калькулятор для расчета риска возникновения интенсивной боли и алгоритм выбора анестезиологической тактики, позволит облегчить работу врача, тем самым популяризировать новый метод (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024666780 от 17.07.2024. Бюл. № 7).

### **Внедрение результатов работы**

Научные выводы и практические рекомендации внедрены в клиническую практику ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области», Перинатальный центр ГАУЗ «Энгельсская клиническая больница №1», ГБУЗ МО «Подольский родильный дом». Полученные научные данные используются при проведении лекций и семинаров на кафедре Скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России.

## **Положения, выносимые на защиту**

1. Модель предикции на основе оценки порога болевой прессорной чувствительности и интенсивности боли при инфильтрационной анестезии лидокаином обладает высокой прогностической ценностью для предсказания интенсивной боли после операции КС.

2. Метаанализ подтвердил анальгетическую эффективность и безопасность низких доз кетамина в популяции родильниц, перенесших КС, однако результаты вошедших в него рандомизированных контролируемых исследований имеют высокую гетерогенность.

3. Кетамин в дозе 0,25 мг/кг, вводимый однократно болюсно после извлечения плода, обладает наилучшим профилем эффективности и безопасности у пациенток с низким болевым порогом, перенесших КС.

4. Применение кетамина в дозе 0,25 мг/кг улучшает качество послеоперационного восстановления, что особенно выражено у пациенток с низким болевым порогом.

5. Разработанный алгоритм обследования и обезболивания оперативных родов с учетом болевого порога беременной позволяет снизить частоту развития интенсивной послеоперационной боли, улучшить качество восстановления и в целом оказания медицинской помощи данной категории пациентов.

## **Степень достоверности и аprobация результатов**

Надежность результатов клинического исследования обоснована репрезентативностью и достаточностью для статистической обработки выборки пациенток, включенных в исследование. Методики сбора и обработки первичной информации адекватны и корректны.

Статистическая обработка данных выполнена с помощью современных параметрических и непараметрических методов анализа. Полученные результаты не противоречат существующим положениям, сопоставлены с данными других исследователей. Разработанные методы и модели аprobированы. В период с 2019 по 2024 г. результаты работы доложены и обсуждены в ходе выступлений на

регионарных, всероссийских, международных симпозиумах и конференциях анестезиологов-реаниматологов и акушеров-гинекологов. Апробация состоялась на проблемной комиссии ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России.

По теме диссертации опубликованы 8 печатных работ, в том числе 5 – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации, из которых 5 публикаций в журналах, индексируемых в международной базе данных Scopus. Получено свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024666780 (заявл. 10.07.2024; опубл. 17.07.2024. – Бюл. № 7) и приоритетная справка патента на изобретение (заявл. 26.11.2024. – Рег. № 2024135394).

### **Личный вклад автора в исследование**

Диссертационная работа представляет самостоятельный труд автора, с учетом выполнения рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) и необходимого для него ослепления личный вклад автора в работу составляет более 90%.

Автором самостоятельно выбрана тема диссертации, исследования, разработана база данных, проведен набор клинического материала, на первом этапе исследования выполнен анализ результатов обследования 212 родильниц, на втором этапе обследованы 90 пациенток проспективной группы. Автор самостоятельно провел анестезиологическое обеспечение всех испытуемых, контролировал клиническое наблюдение и обследование. Анализ и статистическая обработка данных проведены автором самостоятельно в соответствии с правилами и обеспечивают достоверность результатов и сформулированных выводов.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 166 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, описания клинической характеристики и методик исследования пациентов, 4 глав с изложением и обсуждением результатов,

полученных при клиническом исследовании, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы, включающего 185 источников, из которых 31 отечественный и 154 иностранных. Работа содержит 24 таблицы и 51 рисунок.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

### Материалы клинического исследования

Исследование проводили в 2 этапа: проспективное когортное исследование 212 пациенток, рандомизированное контролируемое слепое клиническое исследование 90 пациенток. Исследование одобрено локальным комитетом по этике Саратовского ГМУ им. В. И. Разумовского (протокол № 14 от 07.03.2023). Исследование выполнено на базе ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области».

Когортное исследование было выполнено для изучения связи интенсивной послеоперационной боли и ее предикторов (уровень болевого порога, переносимости боли и предоперационной тревоги) и определения значений точек отсечения для каждого предиктора.

Расчет размера выборки на первом этапе исследования произведен по формуле R.D. Riley с соавт. на основании ожидаемой площади под ROC-кривой не менее 0,8 (Riley R.D. et al., 2020) и вероятности возникновения интенсивной боли после КС примерно в 20% случаев (Gamez B.H., Habib A.S., 2018). На основании расчетных данных получена необходимая величина размера выборки 212 пациенток, с учетом исключения ряда пациенток из конечного анализа по описанным выше причинам, первично обследованы были 233 беременных. Результаты 23 пациенток, исключенных из исследования, в конечный анализ не вошли.

Пациентки в группах с интенсивной болью (максимально зафиксированная боль  $\geq 7,0$  балла по цифровой рейтинговой шкале боли [ЦРШ] на основе определения H. Breivik с соавт. (2008)) и без нее не имели статистически значимых различий по антропометрическим и демографическим

характеристикам, за исключением возраста. Не было различий между группами по продолжительности операции и состоянию новорожденного (табл. 1).

Таблица 1 – Сравнение характеристик пациенток с различной интенсивностью послеоперационной боли

Характеристика	Интенсивность боли		$p^*$
	ЦРШ <sub>д</sub> < 7,0 баллов, n = 183	ЦРШ <sub>д</sub> ≥ 7,0 баллов, n = 29	
Возраст, лет	25 [23–27]	24 [22–24]	0,018
Рост, см	165 [163–168]	164 [163–166]	0,672
Масса тела, кг	72 [68–78]	70 [67–73,8]	0,154
Индекс массы тела, кг/м <sup>2</sup>	26,6 [24,7–28,9]	25,8 [24,2–28,0]	0,178
Срок беременности, нед	39,0 [38,5–39,4]	38,5 [38,4–39,4]	0,203
Имели высшее образование, %	31	34	0,373
Длительность операции, мин	32 [30–35]	32 [30–35]	0,557
Оценка новорожденного по шкале Апгар на 1 мин, балл	7 [7–8]	7 [7–8]	0,214
Оценка новорожденного по шкале Апгар на 5 мин, балл	8 [8–9]	8 [8–8]	0,072

Примечание: данные представлены в виде Me и [IQR].

РКИ было выполнено для оценки клинических эффектов двух различных доз кетамина у пациенток с нормальным и низким болевым порогом.

Расчет объема выборки для РКИ был произведен на основании *t*-критерия для двух независимых выборок при нормальном распределении. По итогам тестирования болевого порога пациентки были стратифицированы на две группы (с нормальным и низким значением болевого порога), затем в каждой из двух страт женщины были рандомизированы на три группы: контроль, кетамин 0,25 мг/кг, кетамин 0,5 мг/кг.

Пациентки в группах не различались по антропометрическим и демографическим и акушерским характеристикам, интраоперационным показателям ( $p > 0,05$ ).

Поскольку работа проводилась на однородной популяции, критерии включения и исключения из исследования были общими для всех этапов исследования.

Потоковые диаграммы набора участниц в исследование представлены на рисунках 1 и 2.



Рисунок 1 – Стратификация пациенток по уровню болевого порога

Порядок рандомизации пациенток по группам отражен на рисунке 2.

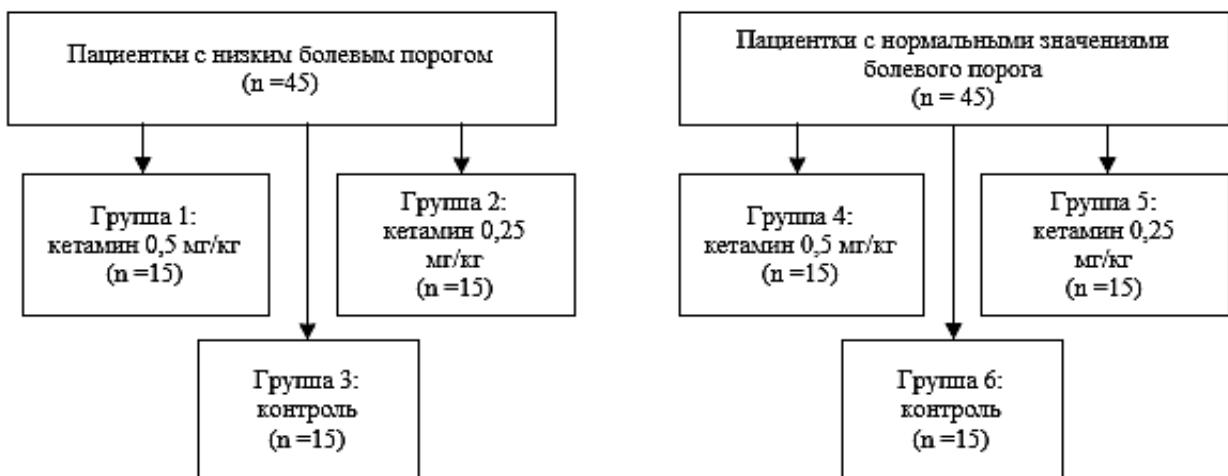


Рисунок 2 – Процесс рандомизации пациенток

Критерии включения: наличие информированного согласия на участие в исследовании; возраст 18–35 лет; 1-е срочные роды при одноплодной

беременности; плановая операция КС в условиях спинальной анестезии (СА); физический статус пациенток – II класс по ASA.

Критерии исключения: тяжелая акушерская или соматическая патология; экстренная и срочная операция КС; общая, эпидуральная, комбинированная спинально-эпидуральная анестезия и проведение анальгоседации в ходе СА; расширенный объем оперативного вмешательства или увеличение его длительности > 60 мин.

На этапе РКИ, исходя из задачи исследования, дополнительными критериями исключения стали: ограничения и противопоказания к применению кетамина.

### **Методы клинического исследования**

Все пациентки осматривались анестезиологом-реаниматологом за сутки до запланированного КС. Помимо рутинного предоперационного обследования, регламентированного приказом Минздрава России от 20.10.2020 № 1130н, проводили оценку болевой чувствительности, психологического статуса, углубленную оценку интенсивности послеоперационной боли. На этапе РКИ также оценивали удовлетворенность и качество послеоперационного восстановления.

Как в ходе когортного исследования, так и в ходе РКИ за сутки до операции проводили оценку болевой чувствительности по патентованной методике определения болевого порога RU2342063С1 (Невидимова Т.И. и др., 2008).

Уровень болевого порога определяли и непосредственно перед операцией. Для этого использовали метод, основанный на оценке болевых ощущений при выполнении инфильтрационной анестезии кожи перед СА 2% раствором лидокаина (Orbach-Zinger S. et al., 2015).

Тревога и депрессия оценивались за сутки и через 72 часа после операции по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) (Zigmond A.S., Snaith R.P., 1983), наличие бэби-блюза по Эдинбургской шкале послеродовой депрессии (Сох J.L. et al., 1987), удовлетворенность по 10-балльной шкале Лайкера (Likert R., 1932).

У всех пациенток КС выполняли в условиях СА. Всем пациенткам вводили гипербарический раствор бупивакаина 5 мг/мл (БлоккоС-Хэви, ЗАО «Сотэкс», Россия) в дозе от 10 до 15 мг в зависимости от роста женщины. Кетамин вводили внутривенно однократно болюсно в дозе 0,25 или 0,5 мг/кг сразу после пережатия пуповины.

По окончанию операции выполнялась внутривенная инфузия раствора парацетамола 10 мг/мл (ОАО НПК «Эском», Россия), внутримышечно вводили раствор тримепиридина 20 мг/мл (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия). в последующем инфузия раствора парацетамола проводилась каждые 8 ч.

Пациентки могли запросить дополнительную анальгезию в случае прорывной боли. Дополнительная анальгезия состояла во введении раствора трамадола гидрохлорида 50 мг/мл – 2 мл внутримышечно в суточной дозе, не превышающей 400 мг, факт введения дополнительной анальгезии фиксировался в протоколе как прорывная боль.

В послеоперационный период каждые 3 ч оценивали уровень интенсивности боли в покое и при движении с использованием 10-балльной ЦРШ. Регистрировали среднее арифметическое значение данных показателей ( $\text{ЦРШ}_{\text{ср}}$ ) в течение первых суток, максимальный уровень боли в покое ( $\text{ЦРШ}_{\text{п}}$ ) и при движении ( $\text{ЦРШ}_{\text{д}}$ ) через 24 ч после операции. Фиксировалось число запросов на применение дополнительного обезболивания – «анальгезии спасения». Уровень боли оценивался врачом анестезиологом-реаниматологом, не участвующем в проведении анестезии и ослепленным в отношении результатов рандомизации и результатов пред- и интраоперационного тестирований. Им же оценивалось наличие тошноты, рвоты, озноба, нарушений зрения, галлюцинаций, критерии послеоперационного восстановления: качество сна, активность, способность концентрироваться, способность к коммуникации и наличие усталости.

В ходе когортного исследования разработана прогностическая модель для оценки вероятности развития интенсивной послеоперационной боли после КС. Интенсивную боль после операции ( $\geq 7,0$  балла по ЦРШ) испытали 14% пациенток. В качестве потенциальных предикторов использовались порог,

переносимость болевой прессорной чувствительности, интенсивность боли при инъекции лидокаина, уровень тревоги и депрессии.

## **Материалы и методы систематического обзора и метаанализа**

Использована методология, рекомендованная Кохрейновским руководством для систематических обзоров вмешательств (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions).

Критериями включения в метаанализ были дизайн исследования – РКИ; исследования, в которых использовались низкие ( $< 1$  мг/кг) дозы кетамина внутривенно; исследования, выполненные на людях; исследования, выполненные на популяции пациенток акушерского профиля.

Критерии невключения: использование изомера кетамина – S-кетамина; использование в контрольной группе какого-либо иного вещества, кроме изотонического раствора натрия хлорида.

Первичные конечные точки метаанализа: анальгетическая эффективность кетамина в различные временные интервалы после операции КС. Вторичные конечные точки: частота побочных эффектов, степень асфиксии новорожденных по шкале Апгар.

Метаанализ был выполнен с помощью программного обеспечения Stata 11.0 (The Cochrane Collaboration, Оксфорд, Великобритания). Наличие гетерогенности включенных в метаанализ исследований проверяли с помощью критерия хи-квадрат, уровень гетерогенности оценивали и представляли в формате индекса гетерогенности  $I^2$ , на основании которого выбиралась модель для анализа (со случайными эффектами или с фиксированным эффектом). Величина эффекта для показателей непрерывного типа (баллы по визуально-аналоговой шкале боли, ЦРШ, уровень асфиксии новорожденного по шкале Апгар) была представлена в виде взвешенной разности средних значений (MD) и ее 95% доверительными интервалами (95% ДИ).

Дихотомические исходы (возникновение тошноты, рвоты, галлюцинаций, нарушения зрения, зуда) выражались в виде величины относительного риска (ОР) с 95% ДИ.

### **Статистический анализ данных клинического исследования**

Обработка данных и статистический анализ были выполнены с использованием программы Jamovi (США) (URL: <https://www.jamovi.org> [дата обращения: август 2023 года].

Количественные данные с нормальным распределением были представлены в формате  $M \pm SD$ , где  $M$  – выборочное среднее,  $SD$  – выборочное стандартное отклонение. Количественные данные с распределением, отличным от нормального, были представлены в формате медианы с интерквартильным интервалом [IQR]. Для проверки нормальности распределения переменных был использован критерий Шапиро – Уилка.

Сравнения групп проводилось с использованием критерия Хи-квадрат для категориальных переменных или точного критерия Фишера для категориальных переменных, имеющих ожидаемые частоты  $< 5$ . Для нормально распределенных количественных переменных использовался  $t$ -критерий Стьюдента, для количественных переменных, распределение которых отличается от нормального, использовался критерий Манна – Уитни. Взаимосвязь между каждой непрерывной переменной и наличием интенсивной боли была изучена с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки прогностической ценности различных предикторов рассчитывались площади под ROC-кривыми (AUC) с их 95% ДИ. Площади под ROC кривыми сравнивались с использованием метода Хэнли Макнила. Пороговые значения клинических предикторов оценивались с использованием метода Юдена, который максимизирует сумму чувствительности (Se) и специфичности (Sp). Критический уровень значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимался достигнутый уровень значимости ( $p$ ) = 0,05.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

### Прогностические модели вероятности развития интенсивной послеоперационной боли

Однофакторный анализ выявил статистически значимое влияние всех предикторов на риск возникновения боли. Для каждого предиктора была построена ROC-кривая, позволившая определить прогностическую значимость и оптимальные точки отсечения для каждого показателя.

Модель, основанная на комбинации показателей, включая пороги боли и интенсивность боли при инъекции лидокаина, продемонстрировала высокую прогностическую ценность с AUC 0,924;  $p < 0,001$ ; Se 93,1% и Sp 83,4%. Окончательная прогностическая формула включала низкую переносимость боли при давлении и высокую интенсивность боли при инъекции лидокаина.

Прогностическая формула для расчета риска интенсивной послеоперационной боли:

$$\text{ОШ} = \exp(-3,96 + 1,97 \times [\text{Низкая переносимость боли при давлении}] + 1,82 \times [\text{Высокая интенсивность боли при инъекции лидокаина}]) \quad (1),$$

где: [Низкая переносимость боли при давлении] и [Высокая интенсивность боли при инъекции лидокаина] являются категориальными переменными:

0 – переносимость боли при давлении  $> 15$  усл. ед.;

1 – переносимость боли при давлении  $\leq 15$  усл. ед.;

0 – интенсивность боли при выполнении инъекции лидокаина  $< 5$  баллов ЦРШ;

1 – интенсивность боли при инъекции лидокаина  $\geq 5$  баллов ЦРШ.

Вероятность интенсивной послеоперационной боли вычисляется по формуле:

$$P = \text{ОШ}/(1+\text{ОШ}). \quad (2)$$

Оптимальная точка отсечения, определенная на основе ROC-кривой, составила 0,44, обеспечивая высокую точность модели ( $\text{AUC} = 0,87 \pm 0,03$  с 95% ДИ 0,80–0,95;  $p < 0,001$ , Se 93,1%, Sp 83,4%). Эти результаты подчеркивают значимость модели для прогнозирования и управления послеоперационной болью у пациенток, перенесших КС (рисунок 3).

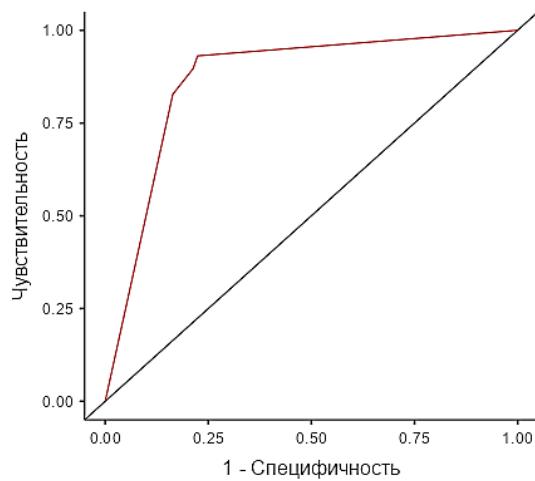


Рисунок 3 – ROC-кривая прогностической модели интенсивной послеоперационной боли

### Систематический обзор и метаанализ

Нами было отобрано 427 релевантных исследований, из которых 409 были исключены после изучения резюме. в метаанализ вошли 11 РКИ (рисунок 4).

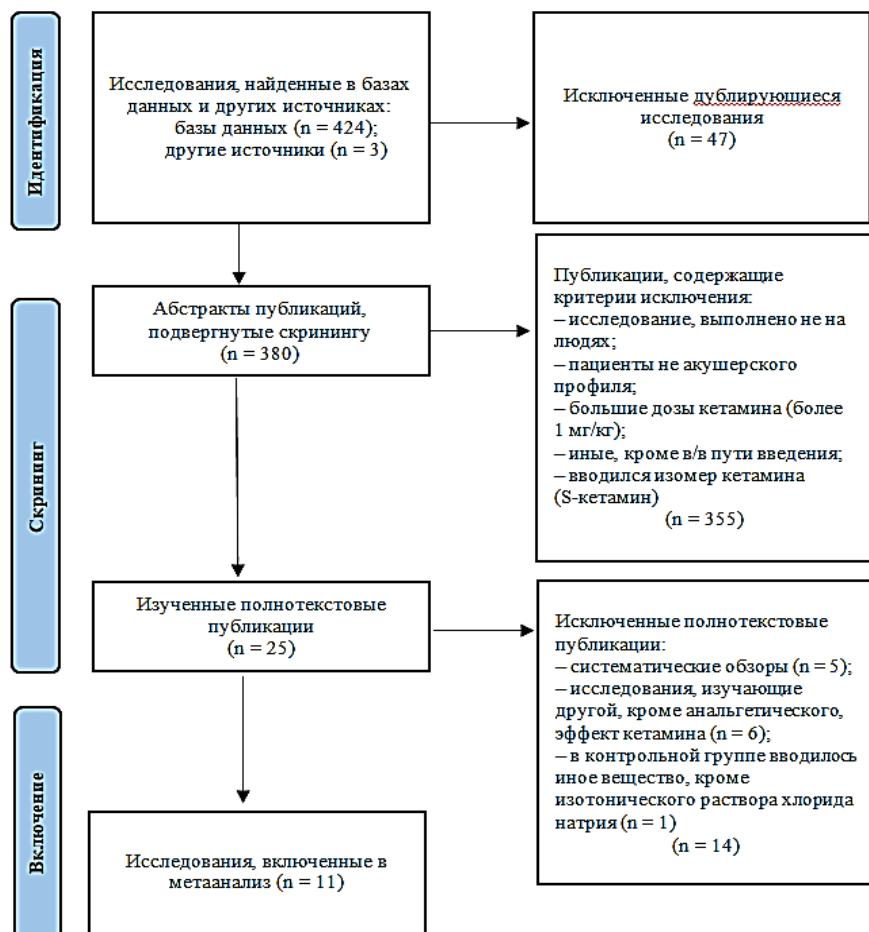


Рисунок 4 – Диаграмма включения исследований PRISMA

Было изучено 25 полнотекстовых публикаций, из них исключены 5 систематических обзоров и 2 исследования, не являющиеся РКИ. Кроме того, в 6 исследованиях изучались конкретные эффекты кетамина: профилактика послеоперационной тошноты и рвоты, послеродовой депрессии, озноба/дрожи после СА. Остальные 11 исследований, которые соответствовали критериям включения, составляют основу данного метаанализа.

В ходе метаанализа, изучавшего влияние кетамина на интенсивность боли после КС, было выявлено, что применение кетамина в periоперационный период снижает уровень послеоперационной боли.

В интервале 60–120 мин отмечена значительная гетерогенность исследований ( $I^2 = 93\%$ ), что потребовало использования обеих моделей – с фиксированным и случайными эффектами. Модель с фиксированным эффектом показала статистически значимое снижение боли на 0,96 балла, тогда как модель со случайными эффектами не достигла значимости.

Через 120–240 мин кетамин привел к значительному снижению болевых ощущений, средняя разница составила от 2 до 2,5 балла. Модель с фиксированным эффектом в интервале 6–8 ч также показала снижение на 1,4 балла, однако наличие только двух исследований требует осторожной интерпретации результатов (рисунок 5).

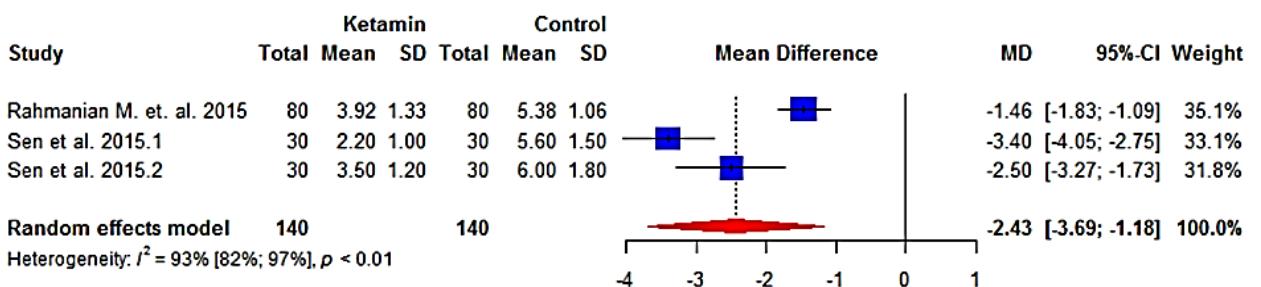


Рисунок 5 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на снижение интенсивности послеоперационной боли через 120–240 мин после кесарева сечения. Модель со случайными эффектами

Через 18 и 24 ч гетерогенность оставалась низкой ( $I^2 = 0\%$ ), и не было обнаружено значимой разницы в уровнях боли, указывая на отсутствие

накопленного эффекта кетамина. Форест-графики отразили низкую гетерогенность и согласованность результатов (рисунки 6 и 7).

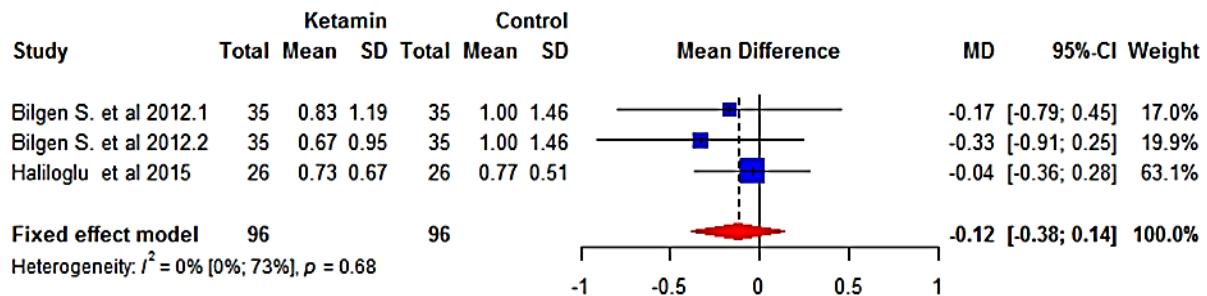


Рисунок 6 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на снижение интенсивности послеоперационной боли через 18 ч после кесарева сечения. Модель с фиксированным эффектом

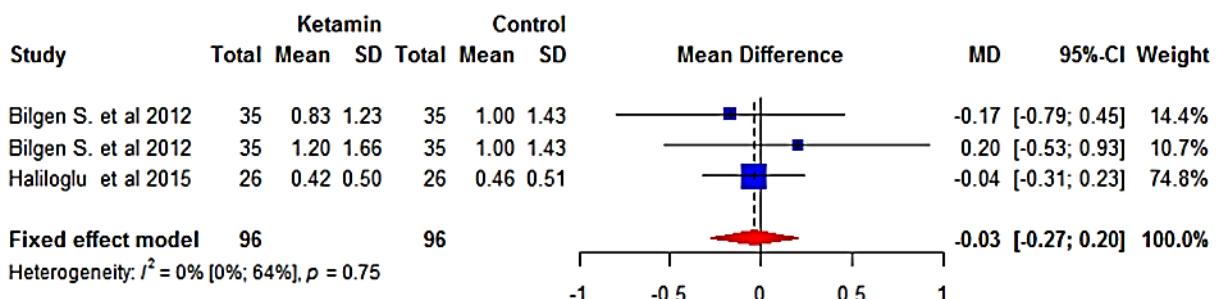


Рисунок 7 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на снижение интенсивности послеоперационной боли через 24 ч после кесарева сечения. Модель с фиксированным эффектом

В качестве вторичных конечных точек в метаанализе изучалось влияние малых доз кетамина на частоту послеоперационных побочных эффектов и состояние новорожденных после КС. Были проанализированы данные нескольких исследований, оценивших такие эффекты, как тошнота и рвота, галлюцинации, головная боль, кожный зуд, а также состояние новорожденных по шкале Апгар.

В отношении тошноты и рвоты ОР составило 1,0, что свидетельствует об отсутствии значимого влияния кетамина на эти симптомы. Метаанализ показал высокую гетерогенность ( $I^2 = 77\%$ ) результатов по галлюцинациям, указывая на необходимость дополнительного анализа данных для выявления причины различий. Несмотря на высокий показатель ОР = 6,56 для галлюцинаций,

широкий 95% ДИ (0,34–124,80), проходящий через 1 обусловливает отсутствие статистически значимой разницы.

Для головной боли кумулятивный эффект кетамина оказался близок к 1, что указывает на отсутствие значимого влияния. Однако с учетом значительной гетерогенности исключение отдельных исследований могло бы изменить общую оценку эффекта. Аналогично высокие значения гетерогенности наблюдались в анализах нарушений зрения, требуя осторожности в интерпретации.

В отношении кожного зуда кетамин показал снижение частоты симптома на 30–40% (OP = 0,64; 95% ДИ: 0,41–0,97), что статистически значимо.

Эффект кетамина на состояние новорожденных по шкале Апгар через 1 и 5 минут не показал статистически значимых изменений, подтверждая стабильность результата и безопасность применения кетамина в малых дозах.

### Влияние субанестетических доз кетамина на течение периоперационного периода операции кесарева сечения

При сравнении интенсивности боли за 1-е сутки после КС между группами кетамина и контроля отмечались статистически значимые различия (см. таблицу 1, рисунок 6), особенно выраженные для категории пациенток с низким болевым порогом ( $p < 0,001$ ). Межгрупповых статистически значимых различий по изучаемым показателям боли в группах кетамина (0,5 мг/кг и 0,25 мг/кг) не отмечалось ни у пациенток с нормальным, ни с низким болевым порогом ( $p > 0,05$ ) (рисунок 8).

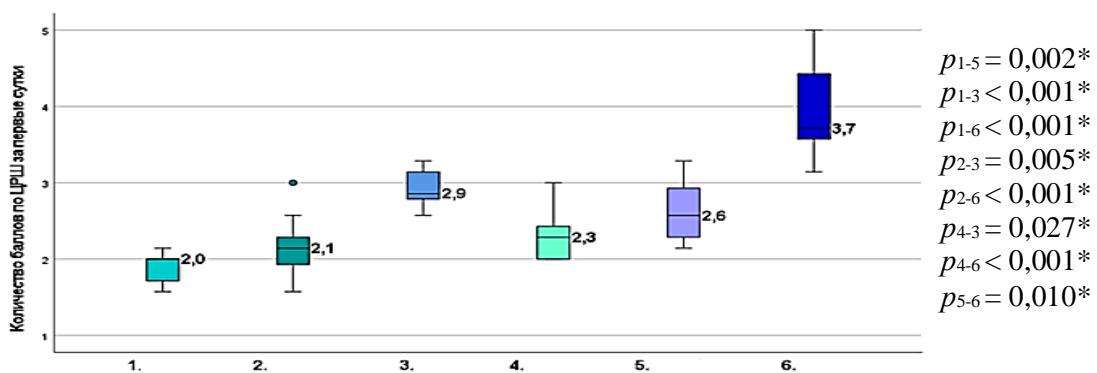


Рисунок 8 – Сравнительная оценка средней интенсивности боли по ЦРШ за 1-е сутки после КС среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от метода обезболивания

Статистически значимые межгрупповые различия отмечались по времени до первого запроса на обезболивание, числу запросов на анальгезию «спасения» и общей дозе трамадола ( $p < 0,001$ ). Наименьшая интенсивность боли на протяжении всего периода наблюдения отмечалась в группе женщин с нормальным болевым порогом, получавших кетамин в дозе 0,5 мг/кг, наибольшая – в группе контроля среди женщин с низким болевым порогом.

Статистически значимых различий по частоте возникновения галлюцинаций, беспокойства, головокружения, гипертензии, головной боли между группами не отмечалось (таблица 2).

Таблица 2 – Сравнение частоты побочных эффектов между группами

Признак	Группа						$p$
	1 (n = 15)	2 (n = 15)	3 (n = 15)	4 (n = 15)	5 (n = 15)	6 (n = 15)	
	абс./%						
Гипотензия	1 / 6,7	1 / 6,7	8 / 53,3	4 / 26,7	3 / 20,0	8 / 53,3	0,004
Тошнота и рвота	1 / 6,7	0	2 / 13,3	4 / 26,7	3 / 20,0	7 / 46,7	0,020
Озноб, дрожь	1 / 6,7	1 / 6,7	6 / 40,0	1 / 6,7	4 / 26,7	6 / 40,0	0,029
Чувство искаженной реальности	6 / 40,0	2 / 13,3	1 / 6,7	5 / 33,3	0	0	0,003
Нарушения зрения	4 / 26,7	1 / 6,7	0	4 / 26,7	0	0	0,009
Галлюцинации	1 / 6,7	0	0	0	0	0	1,0
Беспокойство	0	0	0	0	0	2 / 13,3	0,157
Головокружение	3 / 20,0	1 / 6,7	1 / 6,7	4 / 26,7	0	0	0,079
Гипертензия	0	0	0	0	0	0	–
Головная боль	1 / 6,7	1 / 6,7	0	1 / 6,7	0	1 / 6,7	1,0

Частота интраоперационной гипотензии в группе контроля, как среди женщин с нормальным, так и низким болевым порогом составила 53,3% (по 8 пациенток) в обеих группах, что было достоверно чаще ( $p = 0,020$ ), чем у женщин с нормальным болевым порогом, которым вводился кетамин.

При сравнении частоты интраоперационной тошноты / рвоты были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,020$ ) с максимальной частотой развития в группе контроля и низким болевым порогом.

Частота возникновения чувства искаженной реальности достоверно чаще наблюдалась в группах с введением кетамина в дозе 0,5 мг/кг. Такая же зависимость наблюдалась с интраоперационным нарушением зрения. Озноб достоверно чаще ( $p = 0,029$ ) наблюдался в группах контроля.

При оценке удовлетворенности Ме в контрольной группе с низким болевым порогом составила 7,0 балла и была достоверно ниже, чем в группах, где вводился кетамин (9,0 балла). в контрольной группе с низким болевым порогом Ме удовлетворенности обезболиванием составила 6,0 балла, что значительно ниже по сравнению с другими группами ( $p < 0,001$ ) (таблица 3).

Таблица 3 – Сравнительная оценка психоэмоциональных характеристик среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от вида обезболивания

Признак / оценка по 10-балльной шкале	Группа					
	1 (n = 15)	2 (n = 15)	3 (n = 15)	4 (n = 15)	5 (n = 15)	6 (n = 15)
абс./%						
Качество сна						
Me	6,0	6,0	4,0	5,0	6,0	3,0
IQR	6,0–7,0	4,0–7,0	4,0–6,5	4,0–6,0	4,0–7,5	3,0–4,0
Min–Max	4,0–8,0	3,0–8,0	3,0–8,0	3,0–7,0	4,0–8,0	3,0–8,0
						$p_1 < 0,001$
						$p_2 = 0,009$
						$p_5 = 0,011$
Усталость						
Me	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	6,0
IQR	4,0–5,0	4,0–6,0	4,5–6,5	5,0–6,0	4,0–5,0	5,5–7,5
Min–Max	3,0–6,0	3,0–8,0	4,0–8,0	3,0–6,0	4,0–6,0	4,0 = 9,0
						$p_1 = 0,005$
Желание коммуницировать						
Me	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	4,0
IQR	4,0–5,0	4,0–6,0	3,5–5,0	5,0–5,5	4,5–5,5	3,0–5,0
Min–Max	4,0–6,0	3,0–7,0	3,0–6,0	5,0–7,0	4,0–6,0	1,0–6,0
						$p_4 = 0,011$
Способность к концентрации						
Me	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	3,0
IQR	5,0–6,0	4,5–5,0	3,5–5,0	5,0–6,0	5,0–5,5	3,0–4,0
Min–Max	3,0–6,0	3,0–6,0	2,0–6,0	4,0–6,0	4,0–7,0	2,0–4,0
						$p_1 = 0,001$
						$p_2 = 0,011$
						$p_4 < 0,001$
						$p_5 < 0,001$
Активность						
Me	7,0	7,0	6,0	6,0	6,0	4,0
IQR	6,0–7,0	7,0–7,0	5,0–6,0	6,0–6,5	5,0–6,0	3,0–4,5
Min–Max	5,0–8,0	6,0–8,0	5,0–7,0	3,0–7,0	5,0–6,0	2,0–5,0
			$p_2 = 0,009$		$p_2 = 0,002$	$p_1 < 0,001$
						$p_2 < 0,001$
						$p_3 = 0,018$
						$p_4 = 0,001$

Примечание:  $p_1$  – различия по сравнению с 1-й группой;  $p_{2,3,4,5}$  – со 2–5-й группами.

Женщины, которым вводили кетамин, сообщали о более высоком качестве сна спустя 72 ч после родов по сравнению с контрольной группой с низким болевым порогом ( $p < 0,001$ ). в контрольной группе с низким болевым порогом усталость оценивалась выше, чем у женщин с нормальным болевым порогом, получавших кетамин 0,5 мг/кг ( $p = 0,005$ ), однако разница составила всего 1 балл.

Наиболее низкое желание взаимодействовать с окружающими отмечалось в контрольной группе с низким болевым порогом ( $p = 0,011$ ), так же, как и наименьшая способность к концентрации. Женщины с нормальным болевым порогом, получившие кетамин, демонстрировали более высокий уровень активности, по сравнению с пациентками остальных групп (на 3 балла выше,  $p_{6-1} < 0,001$ ).

Частота бэби-блюза и тревоги и депрессии были сравнимы во всех группах ( $p = 0,184$ ;  $p = 0,459$ ;  $p = 0,995$  соответственно). Отмечено статистически значимое снижение тревоги во всех группах спустя 72 ч после КС ( $p < 0,05$  для всех групп). При оценке динамики выраженности депрессии, оцененной при поступлении и спустя 72 ч после КС, статистически значимое снижение отмечено только в 3 группах женщин: в группе женщин с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг ( $p = 0,003$ ), в группе женщин с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг ( $p = 0,006$ ), а также в группе женщин с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг ( $p = 0,002$ ).

Полученные в ходе исследования данные позволили разработать алгоритм прогнозирования и коррекции интенсивной послеоперационной боли, на который получена приоритетная справка (Способ анестезиологического обеспечения операции кесарева сечения (варианты)). Для удобства использования в практической деятельности запатентовано мобильное приложение, позволяющее оценить риск интенсивной боли и рассчитать дозу кетамина (Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024666780. Программа для выбора оптимального метода анестезиологического обеспечения операции кесарево сечение). Использование данного алгоритма у пациенток с низким болевым порогом улучшать качество обезболивания и послеоперационного восстановления (на 36,6% по сравнению с группой контроля,  $p < 0,001$ ).

## ВЫВОДЫ

1. Для прогнозирования риска возникновения интенсивной послеоперационной боли могут быть использованы два предиктора: оценка болевого порога при помощи альгометрии давления (чувствительность 89,7%, специфичность = 82,5%) и оценка интенсивности боли в момент выполнения инфильтрационной анестезии лидокаином (чувствительность 86,2%, специфичность 82,5%). Совместное использование шкалы HADS с предоперационной оценкой порога боли способно повышать прогностическую ценность модели.

2. По данным выполненного метаанализа применение низких доз кетамина достоверно снижает интенсивность послеоперационной боли в первые 6 ч после кесарева сечения. Максимальный эффект достигается через 120–240 мин после операции. Через 12 ч анальгетический эффект низких доз кетамина отсутствует. Низкие дозы кетамина снижают риск возникновения послеоперационного кожного зуда на 30–40%, не влияют на частоту развития тошноты и рвоты, степень асфиксии новорожденного.

3. По данным РКИ применение кетамина во время кесарева сечения в дозе 0,25 мг/кг однократно болюсно после извлечения плода снижает интенсивность послеоперационной боли (на 28,57%), увеличивает время до первого запроса на анальгезию (на 37%) и снижает на 33,33% частоту использования анальгезии «спасения». Кетамин в низкой дозе не повышает частоту возникновения психомиметических эффектов и способен профилактировать возникновение интраоперационной дрожи.

4. Кетамин в дозе 0,25 мг/кг во время кесарева сечения однократно болюсно после извлечения плода повышает уровень активности родильниц по шкале Лайкерта на 50%, в 2 раза улучшает качество сна, на 50% – способность к концентрации, улучшает способность к взаимодействию с окружающими, не влияет на уровень усталости, бэби-блюза, тревоги и депрессии по сравнению с контрольной группой.

5. Разработан алгоритм предоперационного обследования и периодического обезболивания женщин с учетом болевого порога.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Рекомендуется включать в предоперационное обследование пациенток определение порога и терпимости болевой прессорной чувствительности при помощи шприца объемом 2 мл однократно за сутки до КС на двух руках с выключенным зрительным анализатором. При выявлении показателя, меньшего или равного 8 усл. ед. для порога боли и/или меньшего или равного 15 усл. ед. – для переносимости боли при давлении, пациентка должна быть отнесена к группе риска возникновения интенсивной послеоперационной боли.

2. В случае срочного КС рекомендовано проводить оценку интенсивности боли в момент выполнения инфильтрационной анестезии лидокаином перед осуществлением спинальной анестезии. При выявлении показателя, меньшего или равного 5 баллам по ЦРШ, пациентка должна быть отнесена к группе риска интенсивной послеоперационной боли.

3. У пациенток группы риска интенсивной боли рекомендовано интраоперационное введение кетамина однократно болюсно в дозе 0,25 мг/кг сразу после пережатия пуповины.

4. Для удобства определения риска высокоинтенсивной боли и расчета дозы кетамина рекомендовано использовать разработанное онлайн-приложение.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

С целью совершенствования анестезиологического обеспечения пациенток с низким болевым порогом и дальнейшего изучения клинических эффектов субанестетических доз кетамина перспективными являются следующие направления:

1. Изучение других предикторов высокоинтенсивной боли, в том числе генетических факторов (например, генетических вариаций ферментов суперсемейства цитохрома Р450).

2. Изучение уровня глутамата в ЦНС у пациенток в зависимости от их болевого порога.

3. Исследование других клинических эффектов кетамина, например его потенциальную возможность потенцировать утеротонический эффект окситоцина, влияние на частоту возникновения постпункционной головной боли.

4. Изучение эффектов кетамина при применении в ходе экстренного и срочного кесарева сечения.

5. Определение возможности местного использования кетамина, например для инфильтрации операционной раны, а также сочетание использования кетамина и периферических блокад.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. **Шиндяпина, Н.В.** Клинические эффекты внутривенного введения низких доз кетамина в акушерстве: систематический обзор / **Н.В. Шиндяпина, Д.В. Маршалов, Е.М. Шифман, А.В. Кулигин** // **Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.** – 2020. – № 2. – С. 104–121. (BAK, SCOPUS).

2. **Шиндяпина, Н.В.** Клинические эффекты низких доз кетамина в раннем послеоперационном периоде кесарева сечения (метаанализ) / **Н.В. Шиндяпина, Е.М. Шифман, Д.В. Маршалов, А.В. Кулигин** // **Анестезиология и реаниматология.** – 2021. – № 2. – С. 19–35. (BAK, SCOPUS).

3. **Шиндяпина, Н.В.** Прогнозирование высокоинтенсивной боли после операции кесарева сечения: проспективное когортное исследование / **Н.В. Шиндяпина, Д.В. Маршалов, Е.М. Шифман, А.В. Кулигин** // **Регионарная анестезия и лечение острой боли.** – 2024. – Т. 18, № 1. – С. 41–52. (BAK, SCOPUS).

4. **Шиндяпина, Н.В.** Боль после кесарева сечения: есть ли у нас надежные предикторы? Обзор предметного поля / **Н.В. Шиндяпина, Д.В. Маршалов, Е.М. Шифман, А.В. Кулигин** // **Регионарная анестезия и лечение острой боли.** – 2024. – Т. 18, № 2. – С. 165–182. (BAK, SCOPUS).

5. **Шиндяпина, Н.В.** Субанестетические дозы кетамина как вспомогательное средство для контроля послеоперационной боли у родильниц

с низким болевым порогом: рандомизированное контролируемое исследование / **Н.В. Шиндяпина, Д.В. Маршалов, Е.М. Шифман, А.В. Кулигин // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова.** – 2024. – Т. 3. – С. 27–37. (ВАК, SCOPUS).

**6. Шиндяпина, Н.В.** Взаимосвязь влияния тревоги на интенсивность послеоперационной боли у пациенток, перенесших кесарево сечение / **Н.В. Шиндяпина, Д.В. Маршалов // Сборник тезисов докладов всероссийской научно-практической конференции с международным участием.** – Москва : ФГБУ ДПО ЦГМА, 2024. – С. 183–185.

### **Государственная регистрация программы для ЭВМ**

**1. Свидетельство о государственной регистрации программы для ЭВМ № 2024666780.** Программа для выбора оптимального метода анестезиологического обеспечения операции кесарево сечение // **Н.В. Шиндяпина, Д.В. Маршалов, А.В. Кулигин, Е.М. Шифман, Хасаханов И.Р. ;** заявл. 10.07.2024; опубл. 17.07.2024. – Бюл. № 7.

### **Приоритетная справка на изобретение**

1. Способ анестезиологического обеспечения операции кесарева сечения (варианты) // **Н.В. Шиндяпина, Д.В. Маршалов, А.В. Кулигин, Е.М. Шифман ;** заявл. 26.11.2024. – Рег. № 2024135394.

### **СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ДИ – доверительный интервал

КС – кесарево сечение

РКИ – рандомизированное контролируемое исследование

СА – спинальная анестезия

ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала

AUC – площадь под ROC-кривыми

HADS (Hospital Anxiety and Depression Scale) – госпитальная шкала тревоги и депрессии

NMDA-рецептор – N-метил-D-аспартатный рецептор

Se (Sensitivity) – чувствительность метода

Sp (Specificity) – специфичность метода