

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего  
образования

«Саратовский государственный медицинский университет им.

В.И. Разумовского»

Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

**Шиндяпина Наталия Вячеславовна**

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

по специальности:

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация  
на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

д.м.н., доцент

Маршалов Д.В.

Саратов – 2025

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУБАНЕСТЕТИЧЕСКИХ ДОЗ КЕТАМИНА В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ .....	12
1.1 Физиология боли .....	12
1.2 Предикторы выраженности послеоперационной боли .....	14
1.3 Применение кетамина .....	19
1.3.1 Фармакодинамика и фармакокинетика кетамина .....	19
1.3.2 Нейрофизиология кетамина .....	21
1.3.3 Эффекты различных доз кетамина в акушерской практике.....	24
1.3.4 Побочные эффекты кетамина .....	28
1.3.5 Анальгетический и антигиперальгезивный эффекты кетамина .....	29
1.3.6 Возможности кетамина в профилактике и лечении депрессивных расстройств .....	33
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	36
2.1 Материалы исследования .....	37
2.1.1 Материалы метаанализа .....	37
2.1.2 Материалы проспективного исследования .....	39
2.1.3 Материалы апробации алгоритма обследования и обезболивания оперативных родов с учетом болевого порога беременной .....	49
2.2 Методы исследования.....	49
2.2.1 Методы выполнения метаанализа .....	49
2.2.2 Методы выполнения рандомизированного контролируемого исследования.....	51
2.2.3 Методы статистического анализа.....	58
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ .....	62
3.1 Прогностические модели вероятности развития высокоинтенсивной послеоперационной боли.....	62
3.2 Клинические эффекты низких доз кетамина в ранний послеоперационный период кесарева сечения. Метаанализ .....	71
3.3 Влияние субанестетических доз кетамина на течение периоперационного периода операции кесарева сечения .....	93
3.3.1 Оценка болевого порога и порога переносимости боли при давлении....	93
3.3.2 Оценка интенсивности боли среди подгрупп пациенток .....	94

3.3.3 Оценка удовлетворенности обезболиванием среди пациенток в разных подгруппах .....	102
3.3.4 Оценка частоты побочных эффектов и нежелательных явлений среди подгрупп пациенток .....	103
3.3.5 Оценка психоэмоциональных характеристик пациенток .....	109
3.4 Алгоритм периоперационного обследования и обезболивания с учетом болевого порога .....	114
ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ .....	124
4.1 Обсуждение результатов метаанализа .....	124
4.2 Обсуждение прогностических моделей вероятности развития высокоинтенсивной боли .....	126
4.3 Обсуждение результатов рандомизированных контролируемых исследований .....	130
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	140
ВЫВОДЫ .....	141
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ .....	143
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ .....	144
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	145
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ .....	146
Приложение А .....	164
Приложение Б .....	166

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность исследования

Кесарево сечение (КС) является самой частой хирургической операцией в мире [1]. Несмотря на значительные успехи во внедрении современных протоколов мультимодальной анальгезии, примерно 20% родильниц испытывают интенсивную боль в ранний послеоперационный период [2]. Неадекватное послеоперационное обезболивание может иметь долговременные последствия, повышая риски хронической боли, послеродовой депрессии (ПРД), трудностей с грудным вскармливанием [3–5]. Основным способом решения данной проблемы – переход от существующей концепции «стандартизованная анальгезия для всех» к стратегии персонализированного обезболивания для каждой пациентки. Для решения этой задачи важно уже на предоперационном этапе выявить пациенток, входящих в группу риска высокой интенсивности послеоперационной боли.

Одним из возможных предикторов высокоинтенсивной послеоперационной боли может являться исходный низкий болевой порог у пациентки. Болевой порог – важный показатель в оценке болевой чувствительности, и он может варьироваться в зависимости от множества факторов, включая физиологические и психологические состояния [6,7]. Во время беременности происходят значительные гормональные и физиологические изменения, которые могут влиять на болевую чувствительность и болевой порог. Исследования показывают, что у беременных женщин может наблюдаться как повышение, так и понижение болевого порога, что связано с изменениями уровней эстрогенов, прогестерона и эндорфинов [8]. Один из возможных механизмов, играющих роль в формировании низкого болевого порога, – повышенная активация NMDA(N-метил-D-аспаратных)-рецепторов, которые являются одним из типов глутаматных рецепторов в центральной нервной системе (ЦНС). Эти рецепторы играют ключевую роль в модуляции синаптической пластичности и передаче болевых сигналов. При патологической активации NMDA-рецепторов может

происходить усиление болевых ощущений и снижение болевого порога, что обусловлено увеличением проницаемости для ионов кальция и последующей активацией вторичных мессенджеров, ведущих к нейрональной гипервозбудимости [9,10]. Антагонисты NMDA-рецепторов, такие как кетамин, могут использоваться для уменьшения болевой чувствительности и повышения болевого порога, блокируя патологическую активацию этих рецепторов [11,12].

Для пациенток с высокими анальгетическими потребностями и низким болевым порогом предлагается включать в состав мультимодальной анальгезии антагонист NMDA-рецепторов кетамин в субанестетических дозах, который также обладает свойствами антидепрессанта, способен профилактировать интраоперационную тошноту и дрожь [13].

Экстраполяция на родильниц данных, полученных на других категориях пациентов, позволяет предположить, что выбор оптимальной методики персонализированного послеоперационного обезболивания может оказать влияние не только на краткосрочные, но и на долговременные результаты анестезиолого-реанимационной помощи.

### **Степень разработанности темы исследования**

Клинические рекомендации и протоколы, регламентирующие персонализированное послеоперационное обезболивание, на сегодняшний день отсутствуют.

На текущий момент не определена методика прогнозирования высокоинтенсивной послеоперационной боли. Предоперационное определение болевого порога может иметь значительное влияние на стратегию послеоперационного обезболивания. Ранее проведенные исследования указывают на связь между предоперационным болевым порогом и интенсивностью болевых ощущений после хирургических вмешательств, таких как протезирование коленного сустава [14] и гинекологические операции [15,16]. Различные методы определения болевого порога демонстрируют неоднозначные результаты в прогнозировании послеоперационной боли [2,17]. Существует дискуссия

относительно влияния низкого болевого порога до операции на интенсивность болевых ощущений после нее [18,19]. Болевой порог может изменяться в обе стороны в ответ на травму, прием опиоидов или кетамина [20–22].

На данный момент не определены оптимальные дозы и режим использования кетамина с анальгетической и антигиперальгезивной целью в составе мультимодальной анальгезии, а также его профиль безопасности в акушерской популяции, что требует проведения систематического обзора и метаанализа для получения высококачественных доказательных данных.

Не изучались ранее показатели послеоперационного восстановления у родильниц при использовании различных анальгетических методик.

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

**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 исследования**

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

### **Теоретическая и практическая значимость**

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.

### **Методология и методы исследования**

Теоретическую базу исследования составляют научные исследования отечественных и зарубежных авторов по проблематике диссертации. Большое теоретическое значение имеют научные исследования, посвященные изучению влияния индивидуального болевого порога на течение послеоперационного периода. Методологической основой исследования послужил системный подход. На проведение работы получено разрешение независимого этического комитета ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Минздрава России (протокол № 14 от 07.03.2023). Клинические исследования проводили в соответствии с требованиями ст. 20 Федерального закона № 323-ФЗ 21 ноября 2011 года «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» и приказа Минздравсоцразвития России № 390н от 23 апреля 2012 года после информированного добровольного согласия пациента на проведение медицинских вмешательств, а также согласия на обработку необходимых персональных данных в объеме и способами, указанными в п. 1,3 ст. 3, 11 Федерального закона № 152-ФЗ от 27 июля 2006 года «О персональных данных». Выводы диссертации сделаны на основе статистической обработки результатов исследования.

### **Основные 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 апробация работы**

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 апробированы.

Основные положения диссертационной работы доложены на межрегиональных, общероссийских и международных научно-практических конференциях, форумах и конгрессах, таких как: IV Съезд Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов (24–26 сентября 2020, Санкт-Петербург), Образовательный онлайн-вебинар Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов «Але, реанимация?» (27 августа 2020), Образовательный онлайн-вебинар «Поколение NEXT» (20 июня 2022), Образовательный онлайн-вебинар «Боль и современные технологии обезболивания» (12 декабря 2022), II Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием «Сумовские чтения. Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и неонатологии», посвященный памяти профессора А.Е. Сумовской (14–15 марта 2024, Саратов), VI Съезд Ассоциации акушерских анестезиологов-реаниматологов (5–6 апреля 2024, Москва), XXI Всероссийская научно-образовательная конференция «Рекомендации и индивидуальные подходы в анестезиологии и реаниматологии» (15–19 мая 2024, г. Геленджик), Межрегиональная междисциплинарная научно-практическая конференция с международным участием, посвященная юбилею кафедры анестезиологии и реаниматологии Саратовского ГМУ им. В.И. Разумовского «Сохраняя жизни: полувековые традиции и современные вызовы» (5–6 декабря 2024, г. Саратов). 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**

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.

### **Структура и объем 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.

# ГЛАВА 1. ПЕРСПЕКТИВЫ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ СУБАНЕСТЕТИЧЕСКИХ ДОЗ КЕТАМИНА В АКУШЕРСКОЙ ПРАКТИКЕ

## 1.1 Физиология боли

Проблема высокоинтенсивной послеоперационной боли после кесарева сечения остро стоит во всем мире. Именно пациентки акушерского профиля испытывают наиболее выраженную боль после операции, по сравнению с пациентами, перенесшими любые другие виды хирургических вмешательств [23]. Несмотря на внедрение современных методов анальгезии, примерно 20% всех родильниц, перенесших абдоминальное родоразрешение, испытывают высокоинтенсивную послеоперационную боль, которая, в свою очередь, ассоциирована как с осложнениями в ранний послеоперационный период, так и с отдаленными последствиями [2,24–26]. Возможность прогнозировать интенсивность боли на предоперационном этапе могла бы улучшить результаты лечения и повысить удовлетворенность пациенток качеством медицинской помощи [25].

Согласно определению Международной ассоциации по изучению боли (IASP), боль – это неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с фактическим или потенциальным повреждением тканей или напоминающее его [27]. Послеоперационная боль в большинстве случаев является ноцицептивной. Однако при повреждении нервных стволов, сплетений или определенных отделов ЦНС возможно присоединение нейропатического компонента боли [28]. Индивидуальное восприятие боли – сложный процесс, включающий в себя комплекс индивидуальных сенсорных, когнитивных и эмоциональных аспектов. Одними из аспектов, влияющих на восприятие боли являются индивидуальный болевой порог и терпимость боли. Болевой порог – это минимальная интенсивность стимула, вызывающего ощущение боли, в то время как терпимость к боли отражает максимальную интенсивность болевого стимула, которую индивид способен вынести [29,30]. Согласно имеющимся литературным данным,

низкая терпимость к боли часто связана с депрессией, разочарованием, гневом, снижением уровня активности, изоляцией и чувством беспомощности [31].

Болевой порог и терпимость к боли определяются как генетическими, так и различными физиологическими факторами, включая пол, возраст, состояние нервной системы и наличие предшествующих болевых опытов. Психоэмоциональный компонент боли также играет важную роль, поскольку стресс, тревога и депрессия могут усиливать болевые ощущения [32,33].

Восприятие боли начинается с активации ноцицепторов – специализированных рецепторов, которые реагируют на потенциально повреждающие стимулы. Сигнал от ноцицепторов передается по афферентным волокнам в спинной мозг, где происходит первичная обработка и переключение на вторичные нейроны. Затем сигнал передается в различные области головного мозга, включая таламус и кору головного мозга, где формируется сознательное ощущение боли [34].

Психоэмоциональный компонент боли связан с активацией лимбической системы, которая отвечает за эмоциональную оценку болевого сигнала. Эмоциональный ответ на болевой стимул может модулировать восприятие боли через систему десцендирующего торможения, которая может усиливать или ослаблять болевые сигналы на уровне задних рогов спинного мозга [35]. Показано также, что предоперационный стресс является значимым фактором, влияющим на интенсивность послеоперационной боли. Исследования последних лет демонстрируют, что высокий уровень стресса до операции может усиливать болевые ощущения после хирургического вмешательства [36,37]. Стрессовые реакции, включая тревожность и страх, могут активировать симпатическую нервную систему и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковую ось, что приводит к высвобождению катехоламинов и кортизола, усиливающих восприятие боли [38,39]. Для оценки боли в клинической практике могут применяться различные шкалы: Визуально-аналоговая шкала (ВАШ, visual analogue scale, VAS), цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ, numeric rating scale, NRS), вербально-цифровая шкала,

которые имеют схожий механизм и показали примерно равную точность в оценке интенсивности боли [40].

## **1.2 Предикторы выраженности послеоперационной боли**

Поскольку интенсивность и выраженность боли зависит от целого ряда психосоциальных и генетических факторов, была обнаружена зависимость проживания боли от пола и этнической группы. Генетические факторы также взаимодействуют с психосоциальными факторами, включая стресс и депрессию, что приводит к уникальной мозаике факторов, которые характеризуют боль у каждого человека. Понимание всех компонентов этой мозаики критически важно для обеспечения оптимального лечения боли [41]. На интенсивность боли могут также влиять особенности анестезии и операции, например вид анестезии, продолжительность операции и длина кожного разреза [42–46].

Остановимся более подробно на болевом синдроме у пациенток, перенесших КС. Большинство женщин считают приоритетом качественное обезболивание во время КС и после вмешательства [3].

Высокая интенсивность послеоперационной боли связана с повышенным потреблением опиоидов, что, в свою очередь, повышает частоту побочных эффектов у матерей и их младенцев на грудном вскармливании. Выраженная послеоперационная боль затрудняет восстановление, повышает риск ПРД и влияет на успех грудного вскармливания. Кроме того, интенсивная боль затрудняет следование стратегии раннего восстановления (ERAS), препятствует раннему началу энтерального питания, ранней активизации. Вследствие этого также повышаются риски тромбоэмболических осложнений, пареза кишечника [26,47–49].

От 6 до 18% пациенток, перенесших КС, страдают от хронической боли в течение нескольких месяцев после оперативного вмешательства, что является серьезным бременем для системы здравоохранения [50]. Вместе с тем используемые сегодня стандарты послеоперационного обезболивания являются унифицированными. При этом хорошо известно, что разные пациенты

испытывают разную потребность в послеоперационном обезболивании. Именно по этой причине унифицированный подход работает далеко не всегда, и приблизительно 20% женщин испытывают сильную боль в ранний послеоперационный период КС [51].

Практический опыт врачей нередко позволяет уже на этапе первого общения с пациенткой прогнозировать высокую потребность у нее в послеоперационном обезболивании в дальнейшем. За последнее время вышло много печатных работ, посвященных изучению предикторов выраженности послеоперационной боли.

Одним из возможных методов предоперационной оценки является использование количественного сенсорного тестирования (Quantitative Sensory Testing, QST). Стимулы могут быть измерены на пределе их обнаружения пациентом, на болевом пороге, выше болевого порога и при необходимости – на уровне переносимости боли [52]. Различные волокна могут быть протестированы с помощью выбранных методов QST. Порог обнаружения холода представляет функцию ноцицептивных волокон типа  $A\delta$ ; порог обнаружения тепла представляет функцию волокон C, а порог боли при давлении и вибрации являются функцией волокон  $A\beta$  [53]. Необходимо отметить, что оптимальный метод QST для операций акушерско-гинекологического профиля не определен [53,54].

Устройства для определения порога боли при давлении – альгезиметры – позволяют дозированно оказывать давление на подушечку среднего пальца правой руки пациентки, отмечая болевой порог и верхнюю границу переносимости боли [55]. Показано, что определение порога боли и терпимости боли при давлении может быть использовано для прогнозирования интенсивности боли и потребления анальгетиков после гинекологических вмешательств [56], а также после КС [55].

Рядом исследователей использовалось устройство для электрокожной стимуляции или стимулятор нервов, генерирующее электрические разряды возрастающей интенсивности для измерения порога ощущения и/или порога

боли. Предоперационные пороги электрической боли и чувствительности обратно коррелировали с некоторыми показателями послеоперационной боли и потреблением анальгетиков, однако данные исследований в этом отношении неоднозначны [55,57,58].

Достаточно хорошо зарекомендовал себя термический альгезиметр – устройство с небольшим контактным зондом, которое может генерировать диапазон температур. Исследователи измеряли тепловой порог боли пациентов, температуру, при которой тепловой стимул стал болезненным, или их показатели боли в ответ на сверхпороговый тепловой стимул [59–61].

Однако альгезиметры являются специальным оборудованием, которое недоступно в большинстве медицинских учреждений, кроме того, пробы занимают время и приносят дискомфорт пациенткам.

Один из перспективных и практически применимых методов – это оценка уровня боли во время местной анестезии перед выполнением спинальной анестезии (СА). Инфильтрация кожи выполняется как часть стандартной практики при проведении нейроаксиальных блокад у женщин, перенесших КС. Недавнее исследование показало, что оценки пациентами боли при инфильтрации местным анестетиком до начала спинномозговой анестезии значительно коррелировали с их показателями боли после КС в покое и при активизации, а также с запросами на обезболивание. Кроме того, это исследование показало, что показатели боли при инфильтрации местным анестетиком могут предсказать интенсивную послеоперационную боль (измеренную по шкале боли  $\geq 70$  из 100 мм ВАШ) с 92% чувствительностью и 93% специфичностью. Это самый высокий показатель среди всех исследований, опубликованных в настоящее время [62].

Удобство и простота данной методики неоспорима, так как инфильтрационная анестезия является стандартной процедурой, закрепленной в клинических рекомендациях, и требует в дополнение лишь одного вопроса, заданного пациентке. Однако на данный момент эффективность данной методики продемонстрирована только в трех РКИ [62–64], что требует дальнейшего изучения.

Интерес для прогнозирования боли представляют различные предоперационные вопросники на основе оценки предоперационной тревоги, личностных особенностей и ожиданий пациентов. Анкеты, которые были изучены с этой целью, включают Шкалу тревоги Спилберга – Ханина (State-Trait Anxiety Inventory, STAI), Шкалу катастрофизации боли (Pain Catastrophizing Scale, PCS), простые вопросы, касающиеся беспокойства и ожидаемой боли и потребности в обезболивающих, индекс качества сна Питтсбурга (The Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI) и Госпитальную шкалу тревоги и депрессии (The Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS).

Наиболее простым является метод «три простых вопроса», где пациенткам предлагали оценить интенсивность громкости звуковых сигналов, уровень их беспокойства и ожидаемой боли, а также потребность в обезболивающем после операции. Полученные результаты свидетельствовали о высокой корреляции между ответами в предоперационный период и уровнем боли после КС [65].

Так, STAI, PCS, простые скрининговые вопросы, PSQI и HADS продемонстрировали умеренную корреляцию с некоторыми элементами послеоперационной боли. По сравнению с инструментальными методами оценки, эти анкеты являются менее дорогостоящими, не вызывают дополнительного дискомфорта у пациентов и, как правило, не занимают много времени для заполнения. Пациентки могут выполнять их дома до госпитализации. Самый длинный из этих тестов – STAI (40 пунктов), затем PSQI (19 пунктов), HADS (14 пунктов), PCS (13 пунктов), оба набора простых скрининговых вопросов (3 пункта) являются самыми короткими. Большая длина STAI, PSQI, HADS и PCS, по-видимому, не дает значимого преимущества перед простыми скрининговыми вопросами, поэтому, вероятно, более короткие обследования были бы лучшим вариантом для клинического использования [2].

Интерес представляет изучение взаимосвязи между психоэмоциональным состоянием и порогом боли. Тревога может иметь сложную связь с болевым порогом. Исследования показывают, что тревога может влиять на восприятие боли разнонаправленным образом, включая как явления гиперальгезии, так и

гипоальгезии. С одной стороны, тревога может повышать чувствительность к болевым стимулам. С другой стороны, есть данные, указывающие на то, что тревога также может приводить к гипоальгезии (сниженной чувствительности к боли) или анальгезии (облегчению боли). Это может происходить в ответ на определенные стрессоры, когда организм высвобождает эндогенные опиоиды, которые могут временно снижать восприятие боли [66]. Таким образом, для предикции послеоперационной боли перспективной представляется комбинация методик QST и психологического тестирования, которая позволяет учесть как физиологический, так и эмоциональный компонент боли [67].

Разработка модели для предикции боли с высокой чувствительностью и специфичностью позволила бы сформировать индивидуальный персонализированный план обезболивания, включающий в себя в том числе применение превентивной анальгезии. Главная цель превентивной анальгезии – подавление или ослабление центральной сенситизации, возникающей под воздействием хирургического вмешательства [68]. Необходимо отметить, что если первоначально предполагалось, что превентивный анальгетик должен быть введен только в момент до кожного разреза (предупреждающая анальгезия, *preemptive analgesia*), то позже это положение было пересмотрено, и введение препаратов интраоперационно или даже послеоперационно также позволяет ограничить центральную сенситизацию и, следовательно, уменьшить послеоперационную боль (профилактическая анальгезия, *preventive analgesia*) [12,69,70]. Превентивный анальгетический эффект препарата означает уменьшение интенсивности боли и снижения потребности в анальгетиках на продолжительное время, превышающее период его фармакологического действия препарата, это время в среднем составляет 5,5 периода его полувыведения. Это позволяет утверждать, что эффект наблюдается не просто анальгетически, а именно превентивно [71]. В настоящее время рассматривается возможность применения различных препаратов, таких как антиконвульсанты (габапентин и прегабалин), антагонист NMDA-рецепторов (кетамин), нестероидные противовоспалительные препараты и блокаторы натриевых каналов [71].

## 1.3 Применение кетамина

### 1.3.1 Фармакодинамика и фармакокинетика кетамина

Кетамин – рацемическая смесь, состоящая из (S)- и (R)-кетамина, используется в клинической практике с 1970 года. За время использования кетамин пережил периоды активного применения, относительного забвения и нового всплеска интереса, продолжающегося до нынешнего момента [72].

В последнее десятилетие наблюдается всплеск интереса к кетамину. Наглядно это можно видеть по росту числа публикаций, найденных в базе данных PubMed: от 500 результатов, датированных 2008 годом, до 1028 опубликованных в 2018 году. Этот факт объясняется относительно недавним обнаружением у кетамина целого ряда благоприятных свойств. Кетамин обладает как способностью профилактировать послеоперационную гиперальгезию [73,74], так и противовоспалительным эффектом [74,75] и широкими возможностями в лечении психических заболеваний [76]. Кроме того, представляет интерес влияние кетамина на послеоперационную дрожь [77,78], а также возможности его использования в профилактике послеоперационных депрессивных расстройств [79,80].

Еще одной причиной пристального внимания к кетамину в последние годы является изучение возможности применения его в низких, или субанестетических, дозах. К субанестетическим относят дозы менее 1 мг/кг при болюсном введении и менее 20 мкг/кг/мин при продленной инфузии, чаще всего речь идет о дозах 0,3–0,5 мг/кг с инфузией или без таковой (обычно начинают с 0,1–0,2 мг/кг/ч) в зависимости от продолжительности обезболивающего эффекта, необходимого пациенту [81,82].

Выяснилось, что низкие дозы достаточно безопасны и не вызывают психомиметических эффектов, присущих стандартным, анестетическим дозам [73].

По своему механизму кетамин является антагонистом рецептора N-метил-D-аспартата (NMDA). Он способен ингибировать потенциал-зависимые Na- и K-каналы и обратный захват серотонина и дофамина [83–85].

Кетамин связывается с опиатными  $\mu$ -рецепторами для повышения эффективности опиоид-индуцированной анальгезии. Взаимодействие кетамина с NMDA-рецепторами играет роль в его опиоид-индуцированных антигиперальгезивных эффектах.

Кетамин подавляет индуцированную воспалением выработку оксида азота, а также экспрессию белка на эндотоксин, тем самым оказывает защитное противовоспалительное действие при септических процессах. Его противовоспалительный эффект может быть ответственным и за его обезболивающее действие[10].

Кетамин способствует подавлению выработки фактора некроза опухоли-альфа, интерлейкина-6, С-реактивного белка. В контексте профилактики и лечения хронической боли интересна возможность кетамина уменьшать гиперальгезию в послеоперационный период за счет модуляции воспалительной реакции [86].

Клинически кетамин вызывает хорошо известный феномен диссоциативной анестезии, обеспечивает дозозависимый обезболивающий эффект, повышает артериальное давление, частоту сердечных сокращений, расширяет бронхи, не вызывает значительного угнетения дыхания, сохраняет защитные рефлексy с верхних дыхательных путей. Речь идет о состоянии, при котором высшие мозговые центры не способны принимать зрительные, слуховые и болевые сигналы. Часто это состояние метафорически описывают как «свет включен, но дома никого нет» [87].

Диссоциативная анестезия – форма анестезии, при которой отсутствует полная потеря сознания, но которая характеризуется кататонией, каталепсией и амнезией – достигается у людей при введении кетамина в дозах от 1 до 2 мг/кг внутривенно (болюсно) или 4–11 мг/кг внутримышечно. Пиковая концентрации

кетамин в плазме для возникновения диссоциативной анестезии приблизительно 1200–2400 нг/мл [88].

Средняя стационарная концентрация в плазме, необходимая для индукции общей анестезии (ОА) кетамин, составляет 2200 нг/мл [89]. Пробуждение от вызванной кетамин анестезии происходит при концентрациях в плазме от 640 до 1100 нг/мл [90]. При этом устойчивый анальгетический эффект достигается при концентрации кетамина в плазме крови всего 200–225 нг/мл (что эквивалентно дозам 0,15–0,25 мг/кг [91]).

При использовании кетамина в качестве антидепрессанта обычная доза составляет 0,5 мг/кг, вводимых путем 40-минутной инфузии, что создает максимальную концентрацию в плазме приблизительно 185 нг/мл кетамина [92]. Имеются ограниченные данные того, что антидепрессивный эффект может быть достигнут при дозах всего 0,1 мг/кг (5-минутная внутривенная инфузия или внутримышечная инъекция), что эквивалентно максимальной концентрации в плазме примерно 75 нг/мл [93]. Для реализации противовоспалительных свойств достаточна доза 0,15–0,25 мг/кг [94].

Таким образом, весь спектр потенциально благоприятных эффектов кетамина при минимально выраженных побочных лежит в субанестетическом диапазоне. Однако оптимальная доза до сих пор не определена.

### **1.3.2 Нейрофизиология кетамина**

Клинически при применении в анестетических дозах кетамин вызывает уникальный феномен диссоциативной анестезии. Степень диссоциации увеличивается с увеличением дозы, вплоть до амнезии и потери сознания.

Всплеск интереса к кетамину связан с открытием у него антидепрессивных свойств. В качестве антидепрессанта кетамин начинает свое действие быстро, а эффект продолжается в течение нескольких недель, что далеко выходит за пределы его острых фармакологических эффектов. Именно этот факт более всего привлек интерес исследователей, ведь типичные антидепрессанты (например, селективные ингибиторы захвата серотонина), напротив, требуют недель приема

до наступления их действия [95]. Выявление этих новых свойств повлекло за собой появление в последнее десятилетие большого количества исследований и публикаций, посвященных этой теме. Тем не менее точный нейрофизиологический механизм действия кетамина остается до конца не изученным [83].

Кетамин, по-видимому, проявляет комбинацию нейротоксических и нейропротекторных свойств, которые зависят от контекста [96]. В анестезирующих дозах, применяемых во время окон нейроразвития, кетамин способствует воспалению, аутофагии, апоптозу и повышает уровень активных форм кислорода. В то же время субанестетическая доза кетамина является мощным активатором нескольких параллельных нейротрофических сигнальных каскадов с нейропротекторными действиями, которые не всегда зависят от NMDA-рецепторов, изучаются другие возможные механизмы его действия [97].

Так, показано, что кетамин укрепляет связи между двумя областями мозга, которые участвуют в производстве и регуляции дофамина, что может объяснить, как препарат может облегчить депрессию. В работе D.J. Marcus и соавт. (2021) изучалось поведение мышей в ответ на длительные повторные мягкие удары электрическим током, от которых невозможно убежать. Со временем мыши прекращают свои попытки скрыться от этого стрессового агента, вместо этого у них развивается приобретенная беспомощность и они замирают, а не пытаются убежать. Данное поведение напоминаем сниженные поведенческие реакции, наблюдаемые при депрессии. Это воздействие стресса нарушает активность цепи, образованной дофамин-продуцирующими участками и глутамат-продуцирующими участками, которые соединяют вентральную тегментальную область (VTA) и медиальную префронтальную кору (mPFC). Прием кетамина оказывает антидепрессантное действие. Препарат устраняет приобретенную беспомощность и позволяет мышам проявлять активное поведение, например, пытаться избежать раздражителей [98].

Вместе с тем влияние кетамина на ЦНС еще до конца не изучено. В результате магнитоэнцефалографии ученые из Центра изучения сознания при

Университете Сассекса (Великобритания) обнаружили очень сильные и устойчивые всплески разнообразия нейронных сигналов в мозге пациентов после приема психоактивных доз некоторых препаратов: кетамина, ЛСД и псилоцибина. Сложность активности мозга во время этих всплесков у людей гораздо выше, чем на нормальном уровне сознания. В этом состоянии значительно увеличивается связь зрительной коры с другими районами. Таким образом, после приема кетамина обработка зрительной информации в мозге больше не ограничена только зрительной корой. Все районы мозга начинают участвовать в формировании зрительных образов у пациентов. Важно отметить, что во время опыта у пациентов были закрыты глаза, то есть фактически пациенты начинали «видеть с закрытыми глазами». В сверхактивном состоянии после введения кетамина мозг проявляет необычно сложную активность, которая гораздо выше активности в «обычном» сознательном состоянии [99].

Основным агонистом NMDA-рецептора *in vivo* является глутамат, возбуждающий нейротрансмиттер, который взаимодействует с множеством рецепторов и проводящих путей в ЦНС. Считается, что глутамат и рецептор NMDA являются задействованы при многочисленных психических и психических расстройствах, включая большое депрессивное расстройство и шизофрению. Уровни глутамата выше в плазме и коре головного мозга у пациентов с депрессией по сравнению с пациентами без депрессии. Исследования с использованием магнитно-резонансной спектроскопии для измерения уровня глутамата в головном мозге у пациентов с депрессией демонстрируют значительные различия во многих областях мозга по сравнению с контролем без депрессии. Вместе с тем кетамин (который блокирует глутамат на рецепторе NMDA) является мощным антидепрессантом, это говорит о том, что повышенная активность комплекса глутамат/NMDA-рецептор в определенных путях ЦНС может быть вовлечена в патогенез большого депрессивного расстройства [100].

В исследовании, выполненном A.D. Stoker и соавт. в 2019 году, представлена гипотетическая модель, объясняющая взаимосвязь активности глутамата и NMDA в соответствующих путях ЦНС с психиатрическими

симптомами [100]. В этой модели высокая активность глутамата/NMDA связана с депрессией, а низкая активность глутамата/NMDA связана с психозом. Кетамин снижает активность глутамата/NMDA дозозависимым образом. У пациентов с депрессией может быть более высокая исходная активность глутамата/NMDA, так что при приеме кетамина они не опускаются ниже теоретического порога, необходимого для развития психотических симптомов. Эта модель может объяснить полученные результаты, что у пациентов с хронической болью и диагностированной депрессией меньше риски возникновения психомиметических эффектов в ответ на инфузию кетамина [100].

Кроме того, хроническая боль и депрессия часто сосуществуют вместе, взаимно отягощая друг друга [101].

Эти факты дают основания предполагать, что пациенты с депрессией могут быть оптимальными кандидатами для использования субанестетических доз кетамина с целью профилактики и лечения болевого синдрома. Между тем существуют и другие предикторы формирования болевого синдрома и ответа на анальгетическую терапию, которые будут рассмотрены далее.

### **1.3.3 Эффекты различных доз кетамина в акушерской практике**

Особый интерес представляет использование кетамина в акушерской практике. Во-первых, кетамин, один из немногих анестетиков, разрешен к использованию у беременных женщин как в РФ, так и за рубежом. Во-вторых, именно молодые женщины фертильного возраста в наибольшей степени подвержены ряду специфических осложнений, таких как послеоперационная тошнота и рвота (ПОТР) [102]. В-третьих, у беременных женщин может иметься изменение фармакокинетики лекарственных препаратов [103], в связи с чем результаты исследований низких доз кетамина, полученные на других категориях пациентов, могут быть неприменимы к акушерской популяции.

Известно, что кетамин способен проходить через гематоплацентарный барьер. После внутривенного введения кетамина здоровым беременным непосредственно перед родоразрешением уровень кетамина в пуповинной крови

новорожденных достигает уровня содержания в материнской плазме уже через 1 мин 37 сек. Значительное количество кетамина и его метаболита – норкетамин – может быть обнаружено в образцах волос новорожденного, рожденного матерью, подозреваемой в злоупотреблении кетамином во время беременности. В связи с этим важно оценить влияние кетамина на развивающийся мозг [104,105].

В экспериментах на крысах показано, что воздействие кетамина во время эмбриогенеза может дозозависимо ингибировать клеточную пролиферацию в нейрогенных областях коры плода. Было также продемонстрировано, что кетамин, вводимый беременным крысам во втором триместре беременности, вызывает длительные тревожные и депрессивные нарушения поведения у их потомства [106].

Два независимых исследования на животных обнаружили, что обе парадигмы лечения кетамином, будь то субхроническая в субанестезирующей дозе или однократная инъекция в высокой дозе, если они выполняются в пиковый период развития, могут привести к нейроповеденческому дефициту позже в подростковом или зрелом периодах развития организма [107,108].

Не следует упускать из виду данные, свидетельствующие о протективном эффекте кетамина, особенно в присутствии других стрессов. При ишемии уровень внеклеточного глутамата повышается, это способствует чрезмерной активации глутаматных NMDA-рецепторов, что приводит к эксцитотоксической гибели нейрональных клеток и в итоге – повреждению мозга. В опытах на животных было представлено, что лечение антагонистами NMDA-рецепторов препятствует этому повреждению. Значение оказывает и наличие у кетамина противовоспалительного эффекта [108,109].

В экспериментах на овцах показано, что кетамин, введенный матери на поздних сроках беременности, перед воздействием искусственной гипоксии уменьшает некоторые негативные последствия гипоксического стресса в почках, а также воспалительные и иммунные реакции в коре головного мозга плода [109,110].

То же самое касается и вызванного болью повреждения нейронов: в этом случае использование кетаминовой анестезии/анальгезии так же может препятствовать гибели клеток в кортикальных и субкортикальных областях у новорожденных крыс с сопутствующим улучшением результатов когнитивного теста в будущем. В целом эти результаты оправдывают использование кетамина для анальгезии и анестезии и подтверждают мнение о том, что кетамин может быть нейропротектором при наличии боли, стресса и гипоксии.

В систематическом обзоре, опубликованном в «Вестнике интенсивной терапии им. А.И. Салтанова», на основании анализа 18 РКИ нами была продемонстрирована возможность применения низких доз кетамина, вводимого в периоперационный период КС, выполненного в условиях СА для снижения интенсивности боли и потребности в анальгетиках. Использование низких доз кетамина при этих условиях также может быть полезным для уменьшения выраженности озноба, зуда, профилактики возникновения ПОТР, постпункционной головной боли и ПРД. Дозы кетамина менее 0,5 мг/кг представляются более безопасными и сопоставимо эффективными в профилактике вышеописанных осложнений [116].

Нами был проведен обзор литературы с целью оценки клинических эффектов различных доз и схем введения кетамина в пределах субанестетического диапазона во время оперативных вмешательств в акушерской практике. Мы также постарались выявить наиболее частые побочные эффекты использования препарата и четко определить, какие задачи способно решить введение кетамина в периоперационный период и какие дозы будут иметь оптимальный профиль эффективности и безопасности.

Потенциально перспективным эффектом кетамина может служить возможность снижения выраженности озноба и дрожи, возникающих при нейроаксиальной анестезии. Механизм этого действия до конца не ясен. Представляется вероятным, что кетамин, обладая симпатомиметическим эффектом, может препятствовать перераспределению тепла от ядра тела к периферии за счет вазоконстрикции или, по крайней мере, уменьшению степени

вазоплегии [112]. Есть данные о том, что кетамин опосредует свое влияние через NMDA-рецепторы голубого пятна в стволе мозга, модулируя активность серотонинэргических и норадреналинэргических нейронов, что также оказывает влияние на процессы терморегуляции [113].

Хотя мышечная дрожь не является жизнеугрожающим осложнением, она вызывает субъективное ощущение дискомфорта и тревоги у пациенток, снижает удовлетворенность анестезией [114]. Дрожь опасна тем, что увеличивает потребление кислорода, продукцию углекислого газа, способствует возникновению лактат-ацидоза, что может быть критично для лиц с кардиореспираторными заболеваниями. Дрожь затрудняет проведение мониторинга жизненно важных функций в послеоперационный период [78]. В РКИ, выполненном в 2013 году Е. Kose и соавт., изучалось влияние двух доз кетамина (0,25 и 0,5 мг/кг) на степень выраженности дрожи по 4-балльной шкале Tsai and Chu, а также температуру барабанной перепонки у пациенток, которым выполнялось КС в условиях СА. Были получены убедительные данные, подтверждающие эффективность обеих доз кетамина в отношении предотвращения дрожи [77]. В РКИ 2017 года G. Lema и соавт. сравнивали внутривенное введение низких доз кетамина (0,2 мг/кг) и трамадола (0,5 мг/кг) для профилактики дрожи, возникающей при СА. Авторы пришли к выводу о том, что и кетамин, и трамадол эффективны для профилактики возникновения дрожи [78].

Кетамин может уменьшать выраженность ПОТР, в наибольшей степени за счет симпатомиметического действия и уменьшении частоты эпизодов гипотонии [80,119].

В РКИ 2012 года А.М. Shabana и соавт. убедительно показано, что 20-минутная инфузия кетамина в дозе 0,5 мг/кг достоверно снижает частоту и тяжесть возникновения ПОТР. В исследовании Н. Modir и соавт., выполненном в 2019 году, было выделено четыре группы пациенток: первая группа получала 20 мл физиологического раствора, вторая группа – дексаметазон в дозе 0,1 мг/кг, третья группа – кетамин в дозе 0,5 мг/кг, четвертая группа – дексмететомидин

внутривенно (1 мкг/кг). Кетамин продемонстрировал положительное влияние в отношении уменьшения выраженности явлений ПОТР по сравнению с плацебо, однако уступил по эффективности дексмедетомидину и дексаметазону [115,116].

### **1.3.4 Побочные эффекты кетамина**

Хорошо известны и описаны побочные действия кетамина, среди которых нервно-психические нарушения [117], такие как кратковременные галлюцинации, неприятные сны или острый психоз [118]. Однако стоит подчеркнуть, что описанные нежелательные эффекты возникают чаще всего в ответ на введение стандартных анестетических доз кетамина (1–3 мг/кг), в то время как низкие дозы вещества демонстрируют хороший профиль безопасности [81]. Тем не менее не решенным до сих пор остается вопрос о том, какие же дозы следует считать минимально эффективными и при этом максимально лишенными побочных эффектов. Вызывает дискуссии само определение низких, или субанестетических, доз кетамина. По мнению ряда авторов, низкие дозы кетамина – это дозы менее 1 мг/кг при болюсном введении и менее 20 мкг/кг/мин – при инфузионном [119]. Другие исследователи определяют низкую дозу кетамина как дозу от 0,1 до 0,5 мг/кг [120].

Остановимся более подробно на побочных эффектах малых доз кетамина. В проанализированных нами работах были зафиксированы следующие побочные эффекты: тошнота, рвота, гипотензия, озноб/дрожь, галлюцинации, головокружение, головная боль, постпункционная головная боль, сонливость, зуд, спонтанные жалобы на психомиметические эффекты, выраженная седация (более 3 баллов по шкале Ramsay). Большая часть исследователей указывают на отсутствие статистически значимой разницы между исследуемыми группами по частоте зафиксированных побочных эффектов [78,115,119,121–128].

Е. Kose и соавт. отметили, что побочные эффекты кетамина, такие как нистагм и галлюцинации, чаще наблюдались в группе К-0,5 (0,5 мг/кг кетамина) чем для группы К-0,25 (0,25 мг/кг кетамина) ( $p < 0,001$ ,  $p = 0,010$  соответственно). Амнезия была отмечена у 9 (30%) пациентов группы К-0,5 и не наблюдалась в

группе К-0,25 ( $p = 0,001$ ) [77]. J. Vauchat и соавт. зафиксировали статистически значимое увеличение спонтанных жалоб на психомиметические эффекты (спутанность мышления, головокружение, диплопия) в группе кетамина (10 мг) по сравнению с группой контроля ( $p < 0,001$ ) [129]. Наибольшее количество побочных эффектов было зарегистрировано в РКИ Y. Ху и соавт. (2017): статистически значимыми были отличия между группами кетамина (0,25 мг/кг в 10 мл раствора натрия хлорида (NaCl) 0,9% инфузионно в течение 5 мин) и контроля по частоте галлюцинаций, головокружения, сонливости, диплопии, уровня седации более 3 баллов по Ramsay ( $p < 0,001$ ) [130]. В работах M. Logiroor и соавт. и H. Modir и соавт. данные о частоте побочных эффектов не указаны [116,131].

Во всех перечисленных выше РКИ, кроме работ J. Vauchat и соавт., M. Rahmanian и соавт., J. Ma и соавт. (в перечисленных публикациях кетамин вводился после извлечения плода), а также M. Logiroor и соавт., анализировалось влияние малых доз кетамина на неонатальные исходы, и всех исследованиях показатели новорожденных по Апгар на 1-й и 5-й минутах были сопоставимы в группах кетамина и контроля [127,129,131,132].

### **1.3.5 Анальгетический и антигиперальгезивный эффекты кетамина**

Активно обсуждаются анальгетические эффекты кетамина и его способность профилактировать послеоперационную гиперальгезию и хроническую боль.

Наиболее значимая публикация – Кохрейновский обзор, выполненный E. Brink и соавт. в 2018 году, продемонстрировал, что периоперационное внутривенное введение кетамина может снижать послеоперационное потребление анальгетиков и интенсивность боли [73].

Наибольшее количество публикаций посвящено анальгетическим и антигиперальгезивным возможностям кетамина. В настоящий момент накоплен большой опыт применения низких доз кетамина как одного из компонентов мультимодальной анальгезии, что отражено в Клинических рекомендациях по

лечению послеоперационной боли Американского общества боли [133]. Этой теме посвящены в том числе и крупные систематические обзоры. Так, K. Laskowski и соавт. в обзоре 70 исследований с участием 4701 пациента продемонстрировали, что внутривенное введение кетамина является эффективным дополнением к стандартной послеоперационной анальгезии, особенно при ортопедических операциях, а также вмешательствах на верхних отделах живота и грудной клетке [134]. Однако в данном обзоре имелаась большая гетерогенность по используемым дозам кетамина, в связи с чем получились разнородные данные о зарегистрированных побочных эффектах. Растет число публикаций, посвященных использованию кетамина в субанестетических дозах у детей, в том числе после кардиохирургических вмешательств [74,96,135]. М. Heesen и соавт. в 2015 году впервые выполнили систематический обзор, посвященный изучению анальгетической эффективности кетамина после операции КС. В обзор вошли 12 исследований с участием 953 пациентов; авторы пришли к выводу о том, что кетамин способен усиливать послеоперационное обезболивание после КС, выполненного в условиях СА. В отношении использования ОА таких данных получено не было. Авторы сообщают об отсутствии различий в частоте возникновения побочных эффектов, таких как тошнота, рвота, зуд, психомиметические эффекты между группами получавших кетамин и контроля [13]. Тем не менее в обзоре наблюдается гетерогенность в отношении доз кетамина, в частности в трех РКИ [122,136,137] указаны дозы кетамина 1 мг/кг, что выходит за пределы субанестетического диапазона, а в одном из РКИ используется изомер кетамина – S-кетамин [138]. Дополнительно в обзор было включено РКИ, в котором анальгетический эффект кетамина вообще не изучался [77]. В свете изложенного мы посчитали необходимым проведение собственного обзора с более жесткими критериями включения в исследование и изучением всего спектра благоприятных эффектов кетамина.

Остановимся более подробно на работах, выполненных на пациентках акушерского профиля, которым проводилось КС в условиях ОА. В 2002 году А. Najjroug и соавт. вводили 0,2 мг/кг кетамина до индукции ОА и выявили

значимое снижение уровня боли по ВАШ, суммарного потребления морфина в первые 24 ч после операции, а также увеличение времени до первого запроса анальгетика в послеоперационный период в группе кетамина [124]. F. Reza и соавт. в РКИ 2010 года применяли кетамин в дозе 0,5 мг/кг за 5 мин до индукции ОА и не обнаружили влияния на потребление морфина в течение 24 ч после операции [121]. В 2012 году S. Bilgen и соавт. использовали три дозы кетамина 0,25, 0,5 и 1,0 мг/кг для внутривенного введения у трех групп пациенток, авторами не обнаружено достоверных различий боли в баллах ЦРШ и суммарном потреблении морфина в течение первых 48 ч после операции, а также различий в отношении формирования хронической боли на протяжении года после родоразрешения [122]. В РКИ, опубликованном в 2015 году, M. Haliloglu и соавт. вводили внутривенно кетамин не только болюсно в дозе 0,5 мг/кг, но и инфузионно со скоростью 0,25 мг/кг/ч, и доказали, что это достоверно сокращает потребность в опиоидах в первые 24 ч после операции [119]. Таким образом, мы можем видеть противоречивые данные в отношении влияния малых доз кетамина на обезболивание в послеоперационный период после КС, выполненного в условиях ОА. Вероятнее всего, целесообразно использование и болюсного, и инфузионного способов введения кетамина при данном хирургическом вмешательстве. Кроме того, нельзя пренебрегать возможными фармакологическими взаимодействиями между кетамином и другими препаратами, применяющимися в ходе индукции и поддержания ОА. Так, существует исследование, демонстрирующее, что антидепрессивная активность кетамина может снижаться при одновременном применении с бензодиазепинами [139]. Возможно, подобные взаимодействия может наблюдаться и в отношении анальгетического эффекта кетамина.

Анальгетическая эффективность кетамина широко изучалась в послеоперационный период КС, выполненного в условиях СА. J. Bauchat и соавт. в 2011 году использовали достаточно низкую дозу кетамина – 10 мг. Ученые пришли к выводу о том, что кетамин может быть эффективен в профилактике хронического болевого синдрома, так как показатели боли были достоверно ниже

в группе применения кетамина по сравнению с контрольной через 2 нед после родов. В то же время значимых отличий в баллах боли по ЦРШ, суммарной дозе анальгетиков за первые сутки после операции и времени до первого запроса анальгетика между группами кетамина и контроля не было [129]. I.D. Menkiti и соавт. в 2012 году использовали кетамин внутривенно в дозе 0,15 мг/кг и обнаружили значимые отличия во времени до первого запроса анальгетика, уровне боли по ВАШ, количестве анальгетиков в первые сутки после операции между группами кетамина и контроля [123].

S. Behdad и соавт. в 2013 году, используя кетамин в дозе 30 мг, выявили значимое снижение уровня боли по ВАШ в первые 24 ч после операции и уменьшение суммарной дозы меперидина за первые послеоперационные сутки [126]. F. Milani и соавт. в РКИ 2014 года при использовании кетамина в дозе 0,2 мг/кг обнаружили значимый опиоид-снижающий эффект при отсутствии влияния на уровень боли по ВАШ, суммарную дозу нестероидных противовоспалительных препаратов, а также время до первого запроса на обезболивание в послеоперационный период [125]. M. Rahmanian и соавт. в 2015 году вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг внутривенно болюсно и доказали эффективность кетамина в отношении уменьшения уровня боли в течение первых 12 ч после операции и суммарного потребления обезболивающих препаратов за первые послеоперационные сутки, а также увеличения времени до первого запроса анальгетика [127].

В 2015 году S. Sen и соавт. сравнивали эффективность интратекального введения 10 мг фентанила, внутривенного введения 0,15 мг/кг кетамина с контрольной группой, в которой пациенткам интратекально и внутривенно вводили эквивалентные количества 0,9% NaCl. Исследователи обнаружили, что время первого запроса на обезболивание было наиболее длительным в группе кетамина (197 мин) по сравнению с группами фентанила (165 мин) и контроля (144 мин). В группе кетамина была значительно ниже послеоперационная боль в баллах ВАШ и потребность в анальгетиках в первые 24 ч после операции, в то же время уже на вторые сутки отличий между группами не наблюдалось [128]. Y. Xu

с соавт. пришли к выводу о том, что интраоперационное введение 0,25 мг/кг кетамина значительно снижает выраженность боли через 6 нед после родов, не влияя при этом на ее показатели в ранний послеоперационный период (на третьи сутки после родов). В данном РКИ оценка боли была вторичным исходом [130]. Таким образом, данные, полученные в отношении анальгетической активности низких доз кетамина после КС, выполненного в условиях СА, также неоднозначны. Несмотря на то, что во всех исследованиях была продемонстрирована эффективность кетамина, часть данных свидетельствует об его преимущественном влиянии на снижение боли в ранний послеоперационный период, другая же часть, напротив, демонстрирует возможности кетамина именно в профилактике хронизации боли.

Необходимо отметить, что изученные в публикациях показатели выраженности боли по шкале ВАШ или ЦРШ могут быть не вполне достоверны по причине субъективности оценки, и должны рассматриваться в совокупности с другими методами.

### **1.3.6 Возможности кетамина в профилактике и лечении депрессивных расстройств**

Вызывает интерес использование кетамина с целью лечения психических нарушений, а именно депрессии посттравматического стрессового расстройства, суицидальных наклонностей [140–142].

В 1970-х годах профессор Е. Domino описал возможности кетамина оказывать положительное воздействие на депрессивных пациентов так, что некоторые из них предпочитали использовать не назначенные им антидепрессанты, а запрещенный кетамин [143].

В начале 2019 года Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA) одобрило изомер кетамина – S-кетамин в форме назального спрея для лечения резистентной депрессии. В экспериментах на лабораторных животных продемонстрировано, что кетамин может также быть полезен для профилактики стрессовых расстройств за счет

повышения устойчивости организма к действию психотравмирующих факторов [144].

Перспективным представляется изучение влияния кетамина на профилактику возникновения депрессивных реакций в послеоперационный период. Японскими исследователями в 2002 году было показано, что низкие дозы кетамина (1,0 мг/кг) способны снижать выраженность послеоперационной депрессии у пациентов ортопедического профиля [82].

Целесообразность внутривенного введения кетамина во время периоперационного периода КС для профилактики ПРД до последнего времени не была определена.

В 2022 году опубликован метаанализ группы китайских авторов. Всего было включено 10 исследований (9 РКИ и 1 ретроспективное исследование) с 2087 случаями. Метаанализ показал, что в группе кетамина оценка и распространенность ПРД в течение 1 нед после родов были значительно снижены, тогда как оценка ПРД через 4 нед после родов не показала превосходства. Не было существенной разницы с точки зрения общей частоты нежелательных явлений (НЯ), хотя рвота чаще встречалась в группе получавших кетамин. Кроме того, было обнаружено, что эффективность кетамина возникла при дозировке 0,5 мг/кг.

С помощью метарегрессии было определено, что возраст и ИМТ отрицательно связаны с уменьшением депрессии после введения кетамина. Так же показано, что обезболивание с помощью продленной инфузии, содержащей кетамин, для непрерывного послеродового введения в течение 48 ч было более эффективным, чем внутривенная инъекция кетамина во время КС. Текущие данные обнаруживают, что кетамин может быть эффективным и безопасным в профилактическом лечении ПРД у женщин, перенесших КС [8].

В двух других исследованиях изучалось влияние S-кетамин на ПРД [145,146].

В исследовании китайских авторов роженицы в контрольной группе получали 50 мкг суфентанила цитрата и 0,25 мг палоносетрона гидрохлорида, а

роженницы в экспериментальной группе получали дополнительно 0,2–0,5 мг/кг S-кетамин. Первичные результаты включали контроль послеоперационной боли в соответствии с ЦРШ и частоту ПРД в соответствии с Эдинбургской шкалой ПРД (Edinburgh Postnatal Depression Scale, EPDS). Интенсивность боли по ЦРШ в покое и при кашле, а также потребление морфина в течение 24 ч были намного ниже в группе S-кетамин, чем в контрольной группе. Показатели EPDS также были ниже в группе S-кетамин, чем в контрольной группе в течение 3 мес после родов. Кроме того, в группе S-кетамин роженицы имели значительно лучшее качество сна в течение 1 нед после родов ( $p = 0,044$ ) и качество послеродового восстановления в течение 3 мес ( $p = 0,001$ ). Авторы пришли к выводам о том, что S-кетамин снижает интенсивность боли и частоту ПРД у женщин, перенесших КС. Учитывая потенциальные побочные эффекты, низкие дозы S-кетамин могут быть более предпочтительными для использования в периоперационный период [150].

В другое РКИ китайских авторов были включены 275 женщин, находящихся в послеродовом периоде. Исследователи пришли к заключению о том, что продленная инфузия S-кетамин в дозе 0,01 мг/кг/ч в качестве вспомогательного средства при пациент-контролируемой анальгезии значительно снижает частоту ПРД в течение 14 дней и интенсивность боли в течение 48 ч после КС, без увеличения частоты побочных реакций [151].

## ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Саратовский государственный медицинский университет имени В.И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ректор А.В. Еремин) на кафедре скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине (заведующий кафедрой – д.м.н., доцент А.В. Кулигин). Научный руководитель: д.м.н., доцент Д.В. Маршалов.

Набор материала выполнялся в административном центре Саратовской области – г. Саратове. Объектами исследования были жители Саратовской области. Исследование выполнялось в период с 2019 по 2022 год.

Клиническое исследование беременных женщин проводилось на базе государственного учреждения здравоохранения «Клинический перинатальный центр Саратовской области» (главный врач – Е.И. Ермолаева)

В работе с беременными пациентками соблюдались этические принципы, предъявляемые Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации, 2013 года, все исследования пациенток проводили после информированного согласия самой пациентки. Исследование одобрено локальным комитетом по этике ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (протокол № 14 от 07.03.2023).

Диссертационная работа была включена в план НИР ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России (протокол ученого совета № 2 от 28.02.2023), выполняемых на кафедре скорой неотложной, анестезиолого-реанимационной помощи и симуляционных технологий в медицине.

Исследование состояло из выполнения метаанализа и проведения проспективного исследования.

## 2.1 Материалы исследования

### 2.1.1 Материалы метаанализа

Проанализировано 424 литературных источника, из которых в метаанализ вошли 11 РКИ (диаграмма включения исследований PRISMA [Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses] представлена на рисунке 1). При проведении метаанализа использована методология, рекомендованная Кохрейновским руководством для систематических обзоров вмешательств (Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions).

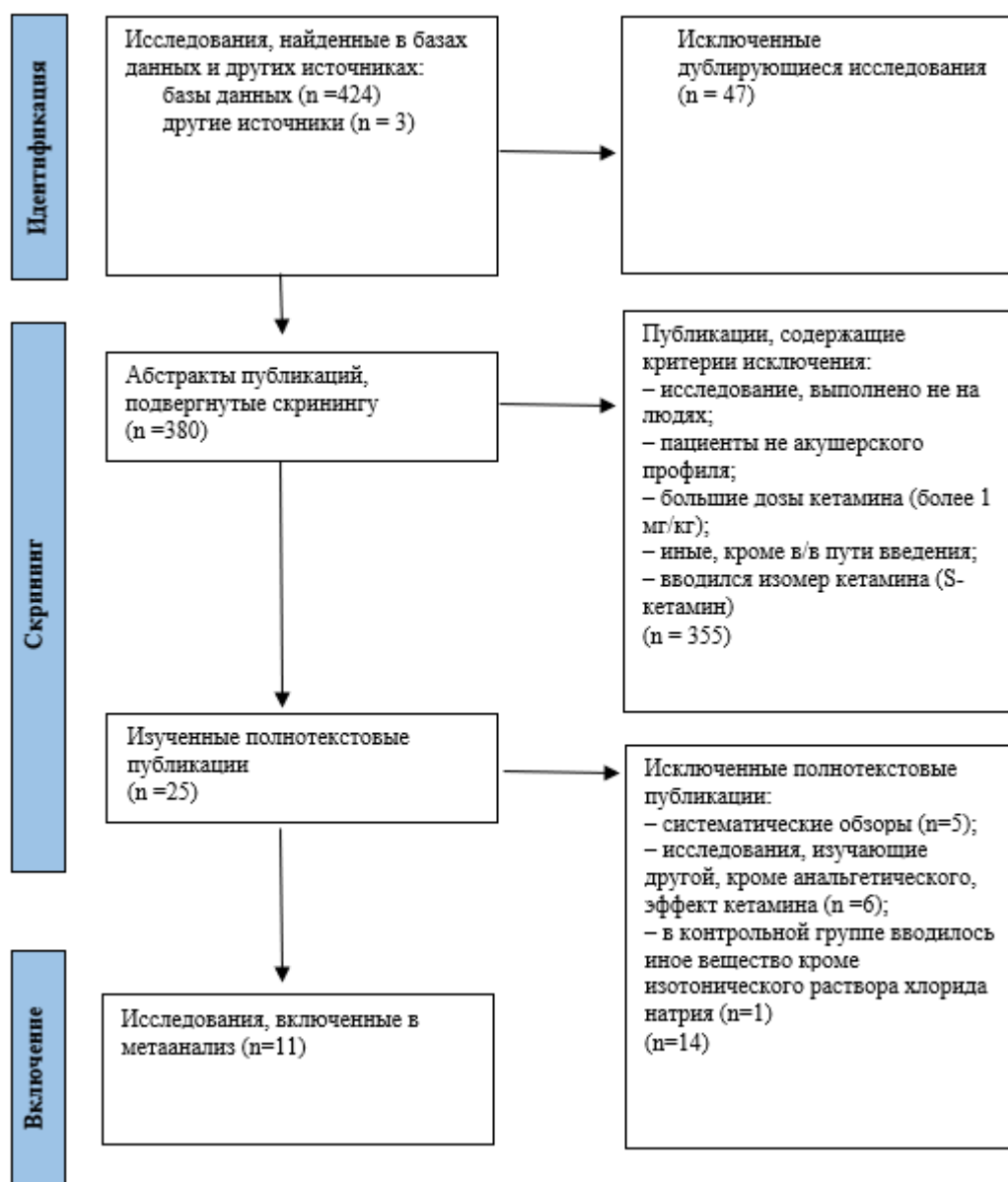


Рисунок 1 – Диаграмма включения исследований PRISMA

### *Критерии выбора исследований*

Оценка соответствия исследований критериям включения проводилась в три этапа: на основе сначала заголовка, затем – аннотации, в завершение – полного текста статьи.

Критериями включения в метаанализ были следующие:

- 1) дизайн исследования – РКИ, так как они имеют низкую вероятность возникновения системной ошибки;
- 2) исследования, в которых использовались низкие ( $< 1$  мг/кг) дозы кетамина внутривенно;
- 3) исследования, выполненные на людях;
- 4) исследования, выполненные на популяции пациенток акушерского профиля.

Критерии исключения:

- 1) исследования, в которых кетамин использовался в дозе  $\geq 1$  мг/кг;
- 2) исследования, в которых кетамин вводился пациенткам не внутривенно, а иным путем (субарахноидально, эпидурально, интраназально, инфильтрация операционной раны, подкожное введение);
- 3) использование изомера кетамина – S-кетамина;
- 4) использование в контрольной группе какого-либо иного вещества, кроме изотонического раствора NaCl.

Первичные конечные точки метаанализа были сосредоточены на оценке анальгетической эффективности кетамина в различные временные интервалы после операции кесарева сечения (КС): 60–120 и 120–240 мин; 6–8, 12, 18 и 24 ч. Анальгетическая эффективность оценивалась с использованием ВАШ или ЦРШ, выраженной в сантиметрах/баллах. Включение исследований в метаанализ осуществляли на основе наличия данных о средних значениях и стандартных отклонениях либо 95% доверительных интервалах (ДИ) этих показателей. Для

расширения базы данных были также включены исследования с другими статистическими параметрами, которые могли быть преобразованы в средние значения и 95% ДИ.

Вторичные конечные точки включали оценку кумулятивных эффектов кетамина на частоту всех побочных действий, описанных в исследованиях, включая желудочно-кишечные, неврологические, психологические и кардиореспираторные нежелательные явления. Кроме того, вторичные конечные точки охватывали оценку асфиксии новорожденных по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах после рождения. Включение статей в анализ по вторичным конечным точкам осуществлялось на основе представления данных о частотах побочных действий в терминах относительного риска (RR) и его 95% ДИ.

### **2.1.2 Материалы проспективного исследования**

Исследование состояло из двух этапов: первый этап – проспективное когортное исследование 212 пациенток, второй этап – рандомизированное контролируемое слепое клиническое исследование.

Протокол исследования: протокол был одобрен Комитетом по этике ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России. Исследование выполнено на базе ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области». Пациентки были отобраны для участия в исследовании в соответствии с критериями включения и исключения. Обязательным условием являлось подписание информированного добровольного согласия на участие в исследовании и на выполнение всех манипуляций в рамках анестезиологического пособия.

На первом этапе исследования 212 пациенток были осмотрены анестезиологом-реаниматологом (A1) за сутки до запланированного КС. Помимо рутинного предоперационного обследования, был определен их уровень тревоги и депрессии по HADS [147], болевой порог и порог терпимости боли при давлении. В послеоперационный период уровень интенсивности боли в покое и при движении каждые 3 ч оценивался врачом анестезиологом-реаниматологом, не участвующем в проведении анестезии и ослепленным в отношении результатов

пред- и интраоперационного тестирования, с использованием ЦРШ от 1 до 10 баллов. Среднее арифметическое значение данных показателей за первые сутки после КС было использовано нами для анализа (ЦРШ<sub>ср</sub>). Регистрировался максимальный уровень боли по ЦРШ в покое (ЦРШ<sub>п</sub>) и при движении (ЦРШ<sub>д</sub>) через 24 ч после операции. Так же фиксировалось число запросов на применение дополнительного обезболивания трамадола гидрохлоридом – «анальгезии спасения». Полученные данные были обработаны статистически с построением ROC-кривых, на основании которых были определены значения для порога боли при давлении, порога терпимости боли и уровня интенсивности боли в момент выполнения инфильтрационной анестезии лидокаином, на основании которых пациенток в дальнейшем можно было стратифицировать на группы с нормальным и низким болевым порогом.

На втором этапе исследования с участием 90 пациенток так же проводилась оценка порога боли при давлении, порога терпимости боли, уровня тревоги и депрессии по HADS за сутки до операции.

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.

Пациенткам выполняли КС в условиях СА.

Уровень боли в установленных контрольных точках оценивался врачом – анестезиологом-реаниматологом (А4), не участвующем в проведении анестезии и ослепленным в отношении результатов рандомизации и результатов пред- и интраоперационного тестирования. В это же время им оценивалось наличие тошноты, рвоты, озноба, нарушений зрения, галлюцинаций и иных психомиметических эффектов. В установленных контрольных точках также проводили оценку боли по ЦРШ.

Тревога и депрессия оценивались за сутки и через 72 часа после операции по Госпитальной шкале тревоги и депрессии (HADS) [147], наличие бэби-блюза

по Эдинбургской шкале послеродовой депрессии [148], удовлетворенность по 10-бальной шкале Лайкерта [149].

*Критерии включения на первом этапе:*

1. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

2. Возраст 18–35 лет.

3. Первые срочные роды при одноплодной беременности.

4. Плановая операция КС.

5. СА.

6. Физический статус пациентов по ASA – II класса.

*Критерии исключения на первом этапе:*

1. Тяжелая акушерская или соматическая патология.

2. Экстренная и срочная операция КС.

3. ОА, эпидуральная, комбинированная спинально-эпидуральная анестезия (КСЭА) и проведение анальгоседации в ходе СА.

4. Расширенный объем оперативного вмешательства или увеличение его длительности > 60 мин.

*Критерии включения на втором этапе:*

1. Наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании.

2. Возраст 18–35 лет.

3. Доношенная беременность.

4. Одноплодная беременность.

5. Плановая операция КС, выполненная в утренние часы.

6. СА.

7. ИМТ < 25 до наступления беременности.

8. Первородящие.

9. Анестезиологическая оценка физического состояния пациента по ASA II.

*Критерии исключения на втором этапе:*

1. Хронические заболевания сердечно-сосудистой, дыхательной, эндокринной систем.
2. Гипертензивные или эндокринные нарушения во время беременности.
3. Травмы головного мозга или ОНМК в анамнезе.
4. Экстренная операция КС.
5. ОА и седация во время КС.
6. Индивидуальная непереносимость кетамина.
7. Осложнения оперативного вмешательства или послеоперационного периода.
8. Психические заболевания, галлюцинации в анамнезе, наркотическая или алкогольная зависимость.

*Дополнительные критерии исключения после начала исследования на втором этапе:* артериальная гипертензия при поступлении в операционную.

Учитывая, что в популяции преобладают лица с нормальными значениями болевого порога, то группа пациенток с нормальными значениями болевого порога была набрана нами быстрее. Далее, после набора 45 участниц этой группы, мы исключали из исследования пациенток с нормальными значениями и оставляли только тех, кто продемонстрировал показатели, соответствующие низкому болевому порогу до достижения числа 45 таких пациенток. Диаграмма набора участниц в исследование представлена на рисунке 2. Порядок рандомизации пациенток по группам отражен на рисунке 3.

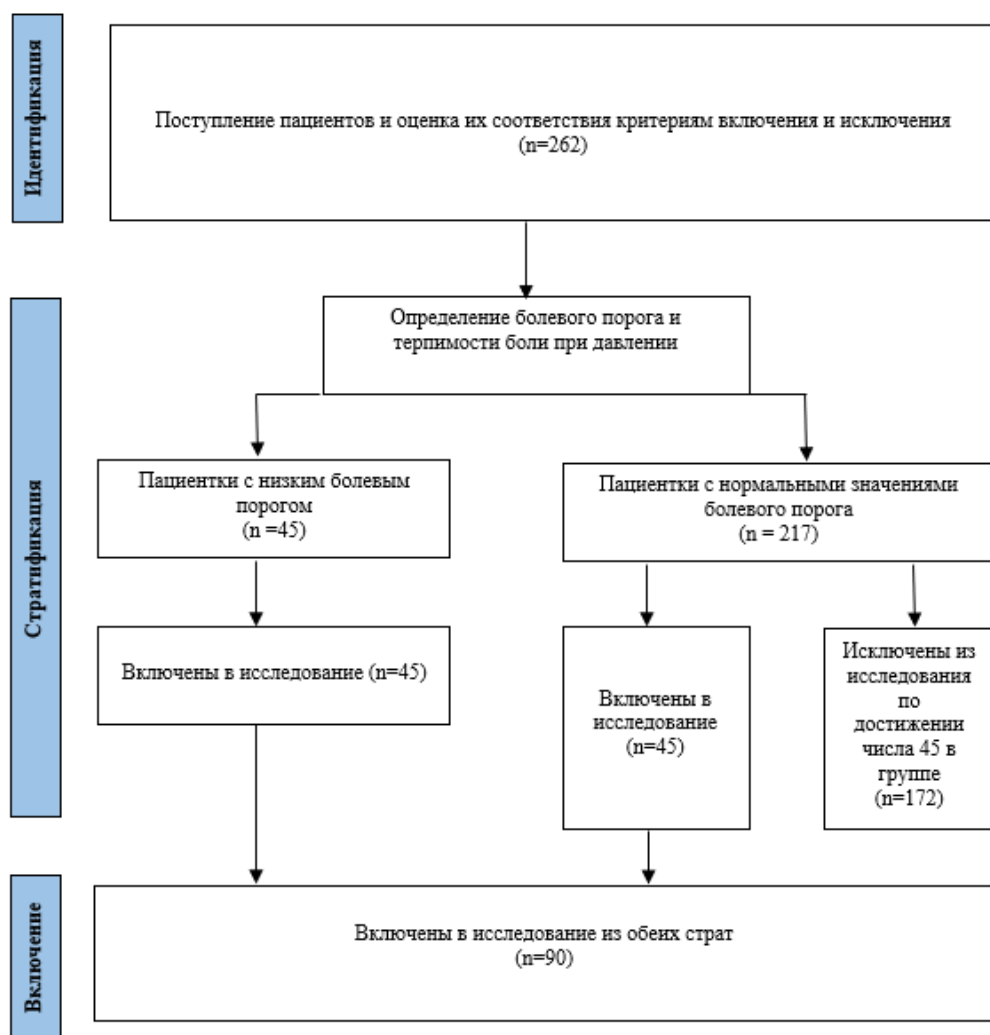


Рисунок 2 – Поток-диаграмма стратификации пациентов по уровню болевого порога



Рисунок 3 – Процесс рандомизации пациенток

На первом этапе исследования пациентки в группах с высокоинтенсивной болью и без ее наличия не имели статистически значимых различий по основным антропометрическим и демографическим характеристикам, исключением возраста (таблица 1), однако арифметическая разница средних значений возраста составила всего лишь 1 год. Не было различий между группами по продолжительности операции и состоянию новорожденного.

Таблица 1 – Сравнение характеристик пациенток в группах с и без интенсивной боли

Характеристика	ЦРШ <sub>д</sub>		<i>p</i> *
	< 7,0 балла, n = 183	≥ 7,0 балла, 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].			

На втором этапе исследования пациентки в группах кетамина и контроля не имели статистически значимых различий по исходным социально-демографическим, антропометрическим и предоперационным клиническим характеристикам ( $p > 0,05$ ). Данные проанализированы с использованием непараметрического статистического критерия Краскела – Уоллиса для количественных данных и критерия  $\chi^2$  для качественных и представлены в таблицах 2–4.

Таблица 2. Антропометрические характеристики пациенток

Характеристика	Группа						<i>p</i>
	1 (n = 15)	2 (n = 15)	3 (n = 15)	4 (n = 15)	5 (n = 15)	6 (n = 15)	
Возраст, лет (M ± σ)	25,5 ± 4,1	26,2 ± 4,3	26,3 ± 4,3	26,8 ± 4,4	26,3 ± 4,8	24,8 ± 3,7	0,915
Рост, см (M ± σ)	165 ± 3,9	166 ± 3,9	166 ± 2,6	167 ± 5,0	165 ± 3,8	165 ± 2,6	0,69
ИМТ <sub>1</sub> , кг/м <sup>2</sup> , Me [IQR]	21,72 [20,8– 23,98]	21,19[20,1 3–22,84]	21,77 [21,28– 23,3]	22,23 [20,88– 22,72]	22,77 [21,26– 24,79]	22,31 [21,25– 23,24]	0,425
ИМТ <sub>2</sub> , кг/м <sup>2</sup> (M ± σ)	25,7 ± 2,20	25,0 ± 1,69	25,4 ± 1,44	25,2 ± 1,61	25,8 ± 2,03	25,6 ± 1,48	0,746
Примечание: ИМТ <sub>1</sub> – индекс массы тела до беременности; ИМТ <sub>2</sub> – индекс массы тела перед операцией.							

Таблица 3 – Социально-демографические характеристики пациенток

Характеристика	Группа						$p \chi^2$
	1 (n = 15)	2 (n = 15)	3 (n = 15)	4 (n = 15)	5 (n = 15)	6 (n = 15)	
	абс./%						
Образование:							0,996
среднее;	2/13,3	2/13,3	3/20	2/13,3	2/13,3	2/13,3	
среднее	6 /40	7/46,7	7/46,7	7/46,7	7/46,7	9/60	
специальное;							
высшее	7/46,7	6/40%)	5/27,8	6/40	6/40	4/26,7	
Семейное							0,942
положение:							
брак	12/80	11/73	12/80	12/80	11/73,3	12/80	
зарегистрирован;							

Характеристика	Группа						$p \chi^2$
	1 (n = 15)	2 (n = 15)	3 (n = 15)	4 (n = 15)	5 (n = 15)	6 (n = 15)	
	абс./%						
брак не зарегистрирован; одинокая	3/20 0/0	3/20 1	2/13,3 1	3/20 0	2/13,3 2	2/13,3 1	
Примечание: ИМТ <sub>1</sub> – индекс массы тела до беременности, ИМТ <sub>2</sub> – индекс массы тела перед КС.							

Как видно из таблицы 4, среднее значение срока беременности на момент родоразрешения в группах составило 38,9–39,3 нед, средняя продолжительность операции составила 31,6–33,7 мин. Статистически значимых различий между группами не было.

Таблица 4 – Акушерская характеристика и интраоперационные показатели

Характеристика	Группа						$p$
	1 (n = 15)	2 (n = 15)	3 (n = 15)	4 (n = 15)	5 (n = 15)	6 (n = 15)	
Срок беременности на момент КС, нед, Me [IQR]	39,3 [39,1–39,3]	39,0 [38,6–39,4]	39,4 [39,1–39,5]	39,2 [39,2–39,3]	39,2 [39,2–39,4]	39,2 [39,0–39,4]	0,323
Продолжительность операции, мин, Me [IQR]	34,0 [31,0–35,0]	30,0 [29,0–36,5]	32,0 [30,0–35,0]	34,0 [30,0–35,0]	33,0 [30,0–35,0]	30,0 [29,0–34,5]	0,815
Кровопотеря, мл, Me [IQR]	500,0 [450,0–500,0]	500,0 [500,0–500,0]	450,0 [450,0–500,0]	500 [450,0–500,0]	500 [475,0–500,0]	450 [450,0–500,0]	0,304
Доза местного анестетика, мг, Me [IQR]	12,5 [11,0–12,5]	12,5 [11,0–12,75]	12,5 [12,5–12,5]	12,5 [12,5–15,0]	12,5 [12,5–12,5]	12,5 [12,5–12,5]	0,823

*Первичные конечные точки исследования:* уровень боли по ЦРШ.

*Вторичные конечные точки исследования:* наличие побочных эффектов кетамина и осложнений анестезиологического вмешательства (тошнота и/или рвота, галлюцинации, чувство измененной реальности, нарушения зрения, амнезия, беспокойство/возбуждение, головокружение, гипертензия, эпизоды гипотензии, озноб); уровень удовлетворенности пациентки анестезиологическим пособием, послеоперационным обезболиванием; качество послеоперационного сна; способность к самостоятельному передвижению, взаимодействию с окружающими; уровень настроения; наличие усталости, тревоги.

*Контрольные временные точки регистрации показателей:*

$T_0$  – перед родоразрешением;

$T_1$  – момент родоразрешения;

$T_2$  – 2 ч после родоразрешения;

$T_3$  – 4 ч после родоразрешения;

$T_4$  – 6 ч после родоразрешения;

$T_5$  – 9 ч после родоразрешения;

$T_6$  – 12 ч после родоразрешения;

$T_7$  – 18 ч после родоразрешения;

$T_8$  – 24 ч после родоразрешения;

$T_9$  – 72 ч после родоразрешения;

Протокол регистрации первичных и вторичных контрольных точек представлен в таблице 5.

Таблица 5 – Протокол регистрации данных исследования

[illegible]

### **2.1.3 Материалы апробации алгоритма обследования и обезболивания оперативных родов с учетом болевого порога беременной**

Апробация алгоритма проводилась в трех лечебных учреждениях: ГБУЗ Московской области «Подольский родильный дом», ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области», ГАУЗ «Энгельсская ГKB №1» Перинатальный центр с 1.09.2024 по 31.12.2024. Для исследования и статистической обработки использованы квартальные отчеты работы отделения. Проводилось сравнение данных об интенсивности послеоперационной боли в период внедрения алгоритма с аналогичными показателями предыдущего отчетного периода.

## **2.2 Методы исследования**

### **2.2.1 Методы выполнения метаанализа**

#### ***Источники данных и стратегия поиска***

Поиск литературы был проведен с использованием баз данных PubMed, MEDLINE, EMBASE и Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL) за период с января 2008 по декабрь 2019 года. Поисковый запрос включал ключевые слова: «кетамин» и («акушерство» или «кесарево сечение» или «роды» или «послеродовый период» или «перипартальный период») и («контроль боли» или «управление болью» или «анальгезия»). Для включения в метаанализ были отобраны только слепые РКИ, выполненные на людях. В процессе отбора исследований была проведена тщательная проверка библиографии для выявления дополнительных публикаций, не обнаруженных в ходе первичного поиска. Исследователи Н.В. Шиндяпина и Д.В. Маршалов независимо друг от друга проанализировали названия и аннотации статей, чтобы исключить дубликаты, обнаруженные в разных базах данных.

### *Критерии выбора исследований*

Оценка соответствия исследований критериям включения была выполнена в три этапа:

1. Предварительный отбор на основе заголовков статей.
2. Отбор на основе аннотаций статей.
3. Финальный отбор на основе полного текста статей.

Исследователи Н.В. Шиндяпина и Д.В. Маршалов провели независимый поиск и первичный отбор потенциально релевантных исследований в базах данных. Далее рецензенты Ш.Е.М. и К.А.В. провели оценку полных текстов статей на предмет их соответствия установленным критериям включения. В случае возникновения разногласий между рецензентами спорные вопросы разрешались путем дискуссии.

### *Извлечение данных и оценка качества*

Данные для метаанализа были извлечены в соответствии с протоколом, включающим критерии включения и исключения исследований. Основным интересом были дозировка кетамина, степень анальгетического эффекта по сравнению с контрольной группой, а также частота и характер нежелательных реакций. Рецензенты независимо оценивали риск систематической ошибки в каждом исследовании, используя Кокрейновский справочник по систематическим обзорам вмешательств (версии 5.1.0). Оценка включала анализ метода рандомизации, степени ослепления участников исследования и полноты представленных данных. Результаты оценки риска смещения визуально были представлены на рисунке 4.

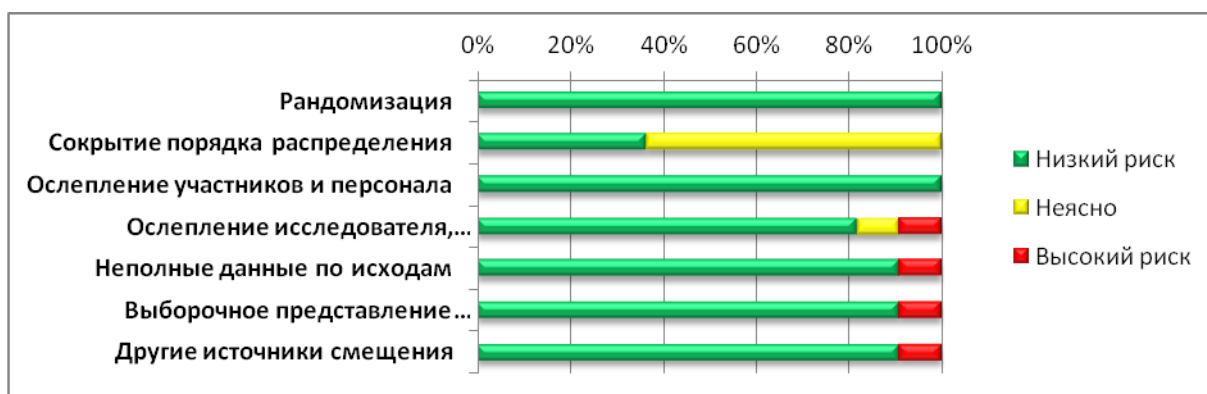


Рисунок 4 – Оценка риска смещения во включенных исследованиях

### 2.2.2 Методы выполнения рандомизированного контролируемого исследования

Для решения поставленных задач использованы клинические, лабораторные, функциональные и статистические методы исследования.

#### *Методики общеклинического обследования*

Всем пациенткам проводили общеклиническое обследование, соответствующее стандартам обследования беременных, поступающих в стационар. Обследование рожениц и родильниц было проведено согласно диагностическим мероприятиям в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 1 октября 2020 г. № 1130н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю "акушерство и гинекология"».

Полученные данные объективного осмотра, специального гинекологического исследования, клинико-лабораторных методов исследования, а также анализа первичной медицинской документации заносили в унифицированную индивидуальную карту обследуемой. В специально разработанной «карте обследования» регистрировали сведения о перенесенных ранее заболеваниях, особенности акушерско-гинекологического анамнеза и течения данной беременности.

Индекс массы тела (ИМТ) определяли по формуле Кетле:

$$\text{ИМТ} = m - \text{масса тела (кг)}, h - \text{рост (м)}.$$

Исходный ИМТ – ИМТ<sub>1</sub> регистрировали до беременности, ИМТ<sub>2</sub> фиксировался за сутки до операции.

### ***Шкала тревоги и депрессии (HADS)***

С помощью данной шкалы проводилась оценка уровня тревоги на следующий день после поступления в акушерский стационар, для исключения тревоги первого дня пребывания в стационаре. Шкала составлена из 14 утверждений, по 7 пунктов характеризуют выраженность тревоги и депрессии (см. Приложение 1).

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие степени выраженности признака от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). Для интерпретации результатов набранные по каждой подшкале баллы суммируются и сопоставляются с референсными значениями:

- 0–7 – норма (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);
- 8–10 – субклинически выраженная тревога/депрессия;
- 11 и выше – клинически выраженная тревога/депрессия.

### ***Методика определения болевого порога и терпимости боли при давлении***

Нами использована запатованная методика определения болевого порога RU2342063C1 [150]. Болевое раздражение наносилось с помощью пластикового шприца объемом 2 мл, заполненного воздухом, поршень которого выставлялся на отметку «2 мл», а сам шприц зажимался пациенткой между большим и безымянным пальцами руки, при этом подушечка безымянного пальца герметично закрывала отверстие шприца. Далее испытуемая сжимала пальцы до появления болевых ощущений, что соответствовало нижнему порогу болевой чувствительности, значение которого определяли по остановке поршня на шкале шприца, а затем продолжали сжатие до появления нестерпимой боли и по

соответствующей остановке поршня на шкале шприца определяли значение переносимости боли. Тестирование выполнялось нами за сутки до операции на двух руках с интервалом в 2 мин с выключенным зрительным анализатором (закрытыми глазами). Результат оценивался по наименьшим значениям.

### ***Методика определения интенсивности боли в момент выполнения инфильтрационной анестезии лидокаином***

Уровень болевого порога определялся и непосредственно перед операцией. Для этого использовался метод, основанный на оценке болевых ощущений при выполнении инфильтрационной анестезии кожи перед СА 2% раствором лидокаина. После пальпации анатомических ориентиров и определения места пункции кожу пациентки обрабатывали 1% спиртовым раствором хлоргексидина. Соблюдая правила асептики и антисептики, производили внутрикожное введение 1 мл 2% раствора лидокаина при помощи шприца 2 мл с иглой 23 G. В ходе анестезии создавалась папула диаметром примерно 0,5 мм по типу «лимонной корочки». Пациентку предупреждали о возможности неприятных ощущений перед анестезией, а сразу по завершении задавали ей вопрос об интенсивности этих ощущений. Фиксировался максимальный уровень боли в ходе выполнения процедуры по десятибалльной ЦРШ.

### ***Методика рандомизации***

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. Для рандомизации применялся онлайн-генератор случайных последовательностей <https://www.randomizer.org/>. Анестезиолог-реаниматолог (A2), не участвующий в проведении анестезии и уходе за пациентками, вскрывал конверт непосредственно перед началом оперативного вмешательства.

*Группы рандомизации:*

1. Группа 1 ( $n = 15$ ) – пациентки с нормальными значениями болевого порога; после извлечения плода и пережата пуповины в/в болюсно вводился 5% раствор кетамина в дозе 0,5 мг/кг.
2. Группа 2 ( $n = 15$ ) – пациентки с нормальными значениями болевого порога; после извлечения плода и пережата пуповины в/в болюсно вводился 5% раствор кетамина в дозе 0,25 мг/кг.
3. Группа 3 – контроль ( $n = 15$ ) – пациентки с нормальными значениями болевого порога; после извлечения плода и пережата пуповины в/в болюсно вводилось эквивалентное количество 0,9% раствора NaCl.
4. Группа 4 ( $n = 15$ ) – пациентки с низкими значениями болевого порога; после извлечения плода и пережата пуповины в/в болюсно вводился 5% раствор кетамина в дозе 0,5 мг/кг.
5. Группа 5 ( $n = 15$ ) – пациентки с низкими значениями болевого порога; после извлечения плода и пережата пуповины в/в болюсно вводился 5% раствор кетамина в дозе 0,25 мг/кг.
6. Группа 6 – контроль ( $n = 15$ ) – пациентки с низкими значениями болевого порога; после извлечения плода и пережата пуповины в/в болюсно вводилось эквивалентное количество 0,9% раствора NaCl.

***Методика анестезиологического обеспечения операции кесарева сечения***

Анестезиолог-реаниматолог (A2), не участвующий в проведении анестезии и уходе за пациентками, вскрывал конверт с указанием группы рандомизации непосредственно перед началом оперативного вмешательства.

Анестезиолог, ослепленный в отношении группового распределения (A3), выполнял СА в промежутке  $L_{III}$ – $L_{IV}$  в положении пациентки лежа на левом боку.

Сразу же после извлечения плода внутривенно медленно вводился раствор кетамина или эквивалентное количество физиологического раствора, в зависимости от группы рандомизации. Пациентки, рандомизированные в группы 1 и 4 получали внутривенно кетамин однократно болюсно после извлечения

плода в дозе 0,5 мг/кг, разведенный до 10 мл в 0,9% растворе NaCl. Пациентки групп 2 и 5 в это же время получали кетамин в дозе 0,25 мг/кг, разведенный до 10 мл в 0,9% растворе NaCl. Пациенткам групп контроля (3 и 6) внутривенно вводилось 10 мл 0,9% раствора NaCl.

Команду о введении и все инструкции на этот счет отдавал врач – анестезиолог-реаниматолог, не участвующий в проведении анестезии и уходе за пациентками.

Спустя 5 мин после завершения введения исследуемого препарата врач – анестезиолог-реаниматолог выяснял у пациенток, есть ли у них тошнота, рвота, нарушения зрения, галлюцинации, чувство измененной реальности, беспокойство, возбуждение, озноб. Уровень седации был оценен с использованием шкалы Ричмонда.

По завершении КС все пациентки были доставлены в отделение анестезиологии-реанимации (ОАР) в соответствии с установленным порядком.

### ***Методика спинальной анестезии при оперативном родоразрешении***

После поступления пациентки в операционную налаживался периферический венозный доступ. Выполнялась коинфузия 0,9% раствора NaCl со скоростью 4 мл/кг/ч. Преинфузию не применяли. Субарахноидальное пространство пунктировали иглами типа Atraucan и Pencan 27 G на уровне L<sub>III</sub>–L<sub>IV</sub> с использованием интродьюсера. Всем пациенткам вводился интратекальный гипербарический бупивакаин (БлоккоС-Хэви, ЗАО «Сотекс», Россия) в дозе от 10 до 15 мг в зависимости от роста женщины. После выполнения анестезии пациентку укладывали на спину, производили поворот операционного стола влево на 15° с целью бокового смещения матки и профилактики аортокавальной компрессии. Вазопрессоры назначали в случае снижения артериального давления более чем на 20% от исходного. В этом случае в протоколе исследования фиксировался эпизод гипотонии. Уровень анестезии оценивался путем проведения булавочного теста со стерильной иглой на потерю болевой чувствительности, а степень моторного блока – при помощи шкалы Bromage. Операцию начинали при развитии полного моторного блока.

### ***Методика определения моторного блока по модифицированной шкале Bromage***

Двигательный блок в нижних конечностях оценивали с помощью модифицированной шкалы Bromage (0–3).

Bromage 0 – пациентка может поднять прямую ногу.

Bromage 1 – пациентка может поднять согнутую в колене ногу.

Bromage 2 – движения сохранены только в голеностопном суставе.

Bromage 3 – полный моторный блок, движения в тазобедренном, коленном, голеностопном суставах отсутствуют.

### ***Методика оценки сенсорного блока***

Клиническую оценку сенсорного блока выполняли при помощи pinprick-теста (утрата болевой чувствительности кожи в ответ на раздражение иглой) по сенсорным дерматомам. Тестирование заключалось в нанесении болевого воздействия стерильной иглой 21–23 G на симметричные участки кожи последовательно, начиная от нижних конечностей к голове.

### ***Методика интраоперационного введения раствора кетамина.***

### ***Методика оценки уровня боли***

Интенсивность боли определялась с помощью ЦРШ с градацией от 0 до 10, где 0 – «отсутствие боли», а 10 – «сильнейшая боль, какую только можно представить». Шкала представлена на рисунке 5.



Рисунок 5 – Цифровая рейтинговая шкала боли

### ***Методика послеоперационного обезболивания***

В послеоперационный период использовали мультимодальную анальгезию. Первый запрос на обезболивание производился при уровне боли по шкале ЦРШ – 3 балла. С целью обезболивания использовали раствор парацетамола 10 мг/мл (ОАО НПК «Эском», Россия) по 1 г в/в капельно в течение 15 мин и раствор тримеперидина 20 мг/мл (ФГУП «Московский эндокринный завод», Россия). Первое обезболивание выполняли превентивно с использованием раствора парацетамола по окончании оперативного вмешательства. Далее использовали раствор тримепиредина 20 мг/мл – 1 мл через 2 ч после выполнения спинномозговой анестезии. Внутривенное капельное применение раствора парацетамола проводили каждые 8 ч, максимальная суточная доза составила 4 г. Пациентки могли запросить дополнительную анальгезию в случае прорывной боли. Дополнительная анальгезия состояла во введении раствора трамадола гидрохлорида 50 мг/мл – 2 мл в/м в суточной дозе, не превышающей 400 мг, факт введения дополнительной анальгезии фиксировался в протоколе как прорывная боль.

В период от 24 до 72 ч обезболивание было обеспечено по просьбе пациенток с использованием раствора парацетамола.

### ***Методика оценки уровня удовлетворенности рожениц качеством медицинской помощи, а также оценка психофизиологических характеристик***

Через 24 и 72 ч производили анкетирование пациенток. Им были заданы вопросы об удовлетворенности послеоперационной анальгезией. Для этих целей использована десятибалльная шкала Лайкерта, где 0 – «совсем не удовлетворена», 10 – «полностью удовлетворена». Через 24 ч их спросили об удовлетворенности анестезиологическим пособием, а через 72 ч – о качестве сна в послеоперационный период. Через 72 ч было оценено наличие тревоги, бэбблюза, способности концентрироваться, взаимодействовать с окружающими, усталости. Оценка также проводилась по десятибалльной шкале, где 0 – худшее из возможных состояние, а 10 – наилучшее состояние.

Наличие бэби-блюза оценивали по EPDS. Выраженность тревоги и депрессии на пред- и послеоперационном этапах оценивали по HADS.

## 2.2.3 Методы статистического анализа

### 2.2.3.1 Статистический анализ при выполнении метаанализа

Мы выполнили метаанализ с помощью программного обеспечения Stata 11.0 (The Cochrane Collaboration, Оксфорд, Великобритания). Наличие гетерогенности включенных в метаанализ исследований проверяли с помощью критерия хи-квадрат ( $\chi^2$ ), уровень гетерогенности оценивали и представляли в формате индекса гетерогенности ( $I^2$ ). Если результаты обоих методов указывали на отсутствие статистически значимой гетерогенности выборок ( $I^2 < 50\%$ ,  $p > 0,05$ ) по исследуемой конечной точке, то для дальнейших расчетов применяли модель с фиксированным эффектом. В противном случае использовали модель со случайными эффектами. В сомнительных случаях проводили расчеты обеих моделей с последующим сравнением их результатов. Величина эффекта для показателей непрерывного типа (баллы по ВАШ, ЦРШ), показатели асфиксии новорожденного по шкале Апгар) была представлена в виде взвешенной разности средних значений (MD), полученных в группе исследования и группе контроля, и ее 95% ДИ.

В ряде РКИ, вошедших в метаанализ, боль в послеоперационный период оценивалась по шкале ВАШ [8–13], в иных – по десятибалльной ЦРШ [14–18]. Обе шкалы позволяют оценить субъективные болевые ощущения, которые испытывает пациент в момент исследования, принцип оценки идентичен. В метаанализе нами использовались данные оценки по обеим шкалам ВАШ/ЦРШ. Для унификации количественной оценки послеоперационной боли по обеим шкалам единицы измерения ВАШ были переведены в баллы.

В качестве первичных конечных точек как численной меры анальгетической эффективности кетамина через 60–120, 120–240 мин, 6–8, 12–18 и 24 ч после операции КС была принята разность средних значений уровня болевого синдрома

по ВАШ/ЦРШ, зафиксированного в указанный временной период у пациенток, получавших кетамин, и группы контроля.

Для проведения метаанализа использованы две модели: с фиксированным эффектом и со случайными эффектами. Известно, что при малом количестве исходных исследований рекомендуется применять модель с фиксированным эффектом, а при высокой гетерогенности ( $I^2 > 50\%$ ) – модель со случайными эффектами. Однако в данном метаанализе исходных исследований немного, что требует использования модели с фиксированным эффектом, но гетерогенность высокая, что потребовало использования модели со случайными эффектами. Было принято решение использовать обе модели и сравнить полученные накопленные эффекты.

В метаанализ включено две группы из исследования S. Bilgen и соавт. (2012), которые отвечали критериям включения/исключения, но в качестве среднего уровня интенсивности боли в сравниваемых группах использовали медиану, а для вариабельности – интерквартильный размах [14]. В связи с крайне малым числом исходных исследований по интересующей проблеме и необходимостью включения в анализ как можно большего количества информации результаты этих двух исследований были приведены к принятым в данном метаанализе статистикам: среднему значению и стандартному отклонению. Эта процедура позволила включить указанные два исследования в метаанализ эффективности кетамина в терминах разности средних уровней боли по ВАШ/ЦРШ.

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

### ***2.2.3.2 Статистический анализ при выполнении рандомизированного контролируемого исследования***

Расчет размера выборки на первом этапе исследования произведен по формуле R.D. Riley и соавт. [151] на основании ожидаемой площади под ROC-

кривой не менее 0,8 [62] и вероятности возникновения высокоинтенсивной боли после КС примерно в 20% случаев [2]. 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.

Расчет объема выборки на втором этапе исследования был произведен на основании *t*-критерия Стьюдента для двух независимых выборок при нормальном распределении с использованием онлайн-калькулятора <https://www.stat.ubc.ca/~rollin/stats/ssize/n2.html> [152]. В результате выполнения метаанализа нам стали известны средние значения уровня боли по ВАШ (ЦРШ) и стандартные отклонения для двух независимых выборок (группа кетамина и группа контроля). Как наиболее репрезентативные и, что важнее, клинически значимые были выбраны показатели уровня боли из работы М. Rahmanian и соавт. (2015), полученные через 120–240 мин после операции. Среднее значение в группе кетамина составило 3,92 балла, в группе контроля – 5,38 балла. Стандартное отклонение – 1,33. Уровень мощности исследования был принят как 0,80. Вероятность ошибки первого рода составляет 0,05. В результате расчета с использованием программного обеспечения нами был получен необходимый объем выборки – по 14 пациенток в каждой из групп. С учетом возможного выбытия пациенток итоговый размер выборок составит по 15 человек в каждой из шести групп.

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 медиана [IQR], где IQR –

интерквартильный интервал. Для проверки нормальности распределения переменных был использован критерий Шапиро – Уилка.

Для исследования связи высокоинтенсивной послеоперационной боли и ее предикторов (уровень болевого порога, переносимости боли и предоперационной тревоги) на первом этапе исследования были выделены две группы пациенток: женщины с интенсивной послеоперационной болью ( $\text{ЦРШ}_d \geq 7$  баллов) и женщины с болью низкой и средней интенсивности ( $\text{ЦРШ}_d < 7$  баллов). Сравнения групп проводили с использованием критерия  $\chi^2$  для категориальных переменных или точного критерия Фишера для категориальных переменных, имеющих ожидаемые частоты  $< 5$ . Для нормально распределенных количественных переменных использовали  $t$ -критерий Стьюдента, для количественных переменных, распределение которых отличается от нормального, применяли критерий Манна – Уитни. Взаимосвязь между каждой непрерывной переменной и наличием высокоинтенсивной боли была изучена с использованием коэффициента корреляции Спирмена. Для оценки прогностической ценности различных предикторов рассчитывали площади под ROC-кривыми (AUC) с их 95% ДИ. Площади под ROC-кривыми сравнивались с использованием метода Хэнли Макнила. Пороговые значения клинических предикторов оценивали с использованием метода Юдена, который максимизирует сумму чувствительности и специфичности. В качестве критического уровня значимости при проверке статистических гипотез в данном исследовании принимали достигнутый уровень значимости ( $p$ ), равный 0,05.

## ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

### 3.1 Прогностические модели вероятности развития высокоинтенсивной послеоперационной боли

Объем выборки на первом этапе исследования составил 212 пациенток, у 29 (14%) из них наблюдалась высокоинтенсивная послеоперационная боль. При выполнении однофакторного анализа в качестве возможных предикторов высокоинтенсивной послеоперационной боли были использованы следующие показатели: порог боли при давлении, переносимость боли при давлении, интенсивность боли при инъекции лидокаина, показатели тревоги и депрессии по HADS.

В ходе однофакторного анализа все перечисленные предикторы продемонстрировали статистически значимое влияние на интенсивность послеоперационной боли (таблица 6).

Таблица 6 – Результаты однофакторного анализа вероятных факторов риска высокоинтенсивной послеоперационной боли

Предикторы	Однофакторный анализ	
	OR [95% ДИ]	<i>p</i>
Порог боли при давлении, усл. ед.	40,9 [11,67; 143,37]	$< 0,001$
Переносимость боли при давлении, усл. ед.	32,0 [9,20; 111,28]	$< 0,001$
Интенсивность боли при инъекции лидокаина, балл по ЦРШ	29,49 [9,60; 90,59]	$< 0,001$
Показатель тревоги по HADS, балл	7,67 [2,97; 19,81]	$< 0,001$
Показатель депрессии по HADS, балл	3,21 [1,44; 7,17]	$0,004$

При проведении однофакторного анализа в отношении каждого предиктора была построена ROC-кривая, позволяющая оценить прогностическую значимость и определить оптимальные точки отсечения для каждого показателя.

При оценке зависимости вероятности возникновения высокоинтенсивной боли в послеоперационный период от порога боли при давлении получена ROC-кривая, отображенная на рисунке 6.

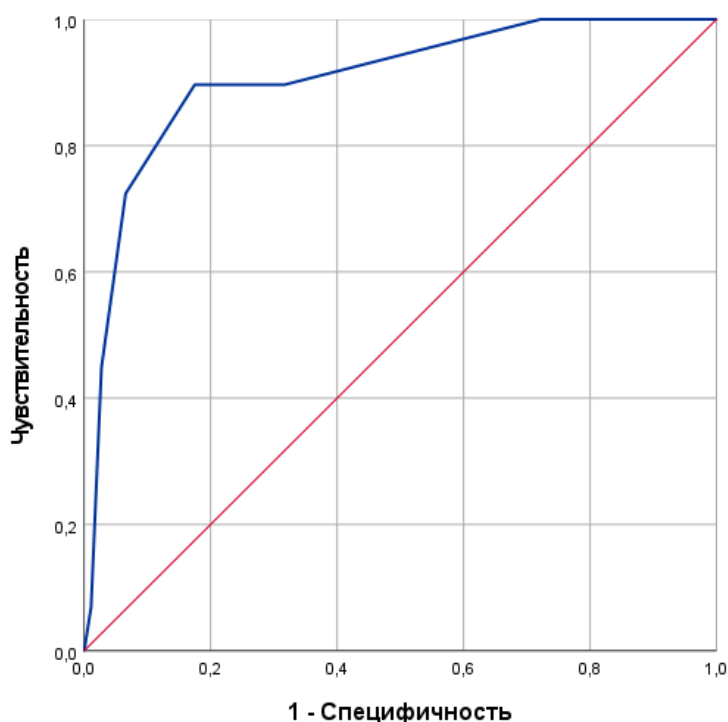


Рисунок 6 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности возникновения высокоинтенсивной боли в послеоперационный период от порога боли при давлении

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения высокоинтенсивной боли и порога боли при давлении, составила  $0,91 \pm 0,03$  с 95% ДИ 0,84–0,97. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Значение показателя боли при давлении в точке отсечения составило 8 усл. ед.: при количестве усл. ед., равном или превышающем данный уровень, прогнозировался низкий риск возникновения высокоинтенсивной боли, при количестве усл. ед. менее 8 – высокий риск. Чувствительность и специфичность метода составили 89,7 и 82,5% соответственно.

При оценке зависимости вероятности возникновения высокоинтенсивной боли в послеоперационный период от порога переносимости боли при давлении получена ROC-кривая, отображенная на рисунке 7.

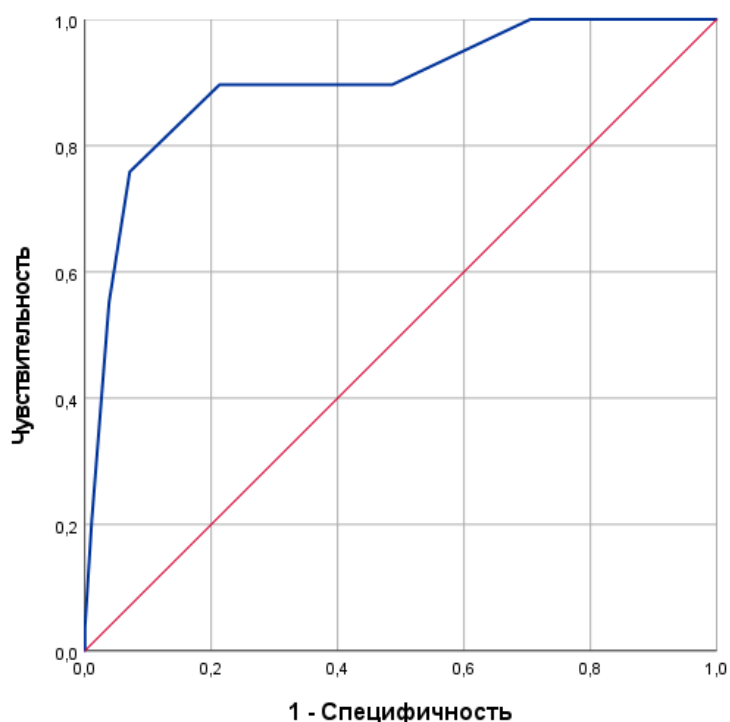


Рисунок 7 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности возникновения высокоинтенсивной боли в послеоперационный период от порога переносимости боли при давлении

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным  $0,9 \pm 0,03$  с 95% ДИ 0,83–0,97. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Значение показателя переносимости боли при давлении в точке cut-off составило 15 усл. ед.: при количестве баллов, равном или превышающем данный уровень, прогнозировался низкий риск возникновения высокоинтенсивной боли, при количестве усл. ед. менее 15,5 – высокий риск. Чувствительность и специфичность метода составили 89,7 и 78,7% соответственно.

При оценке зависимости вероятности возникновения высокоинтенсивной боли в послеоперационный период от выраженности боли в момент выполнения инъекции лидокаина получена ROC-кривая, отображенная на рисунке 8.

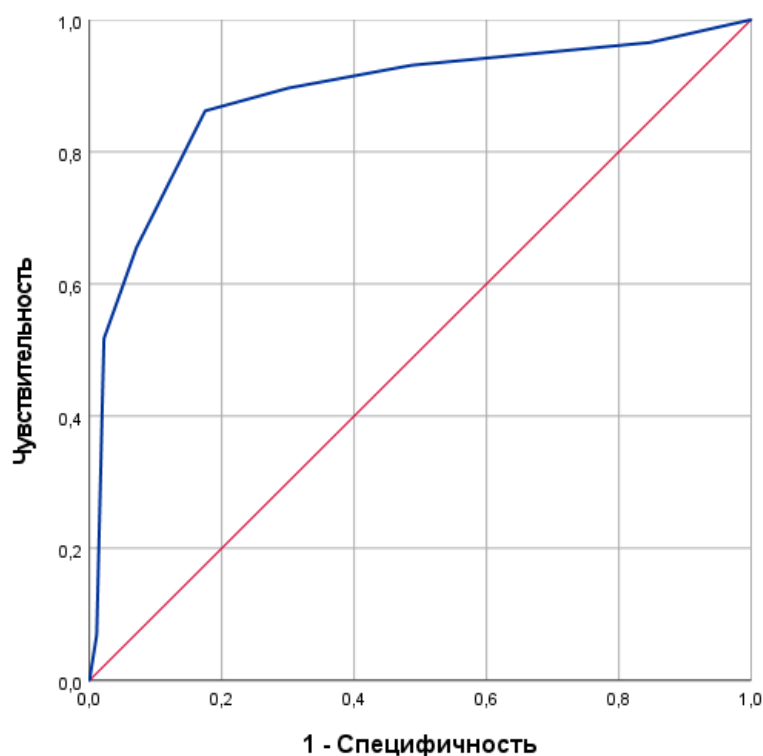


Рисунок 8 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности возникновения высокоинтенсивной боли в послеоперационный период от выраженности боли в момент выполнения инъекции лидокаина

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным  $0,88 \pm 0,04$  с 95% ДИ 0,81–0,96. Полученная модель была статистически значимой ( $p < 0,001$ ). Значение показателя выраженности боли при инъекции лидокаина в точке cut-off составило 4,5 балла: при количестве баллов, превышающем данный уровень, прогнозировался высокий риск возникновения высокоинтенсивной боли, при более низких значениях – низкий риск. Чувствительность и специфичность метода составили 86,2 и 82,5% соответственно.

При оценке зависимости вероятности возникновения высокоинтенсивной боли в послеоперационный период от выраженности тревоги при первичном осмотре, оцененной по HADS, получена ROC-кривая, отображенная на рисунке 9.

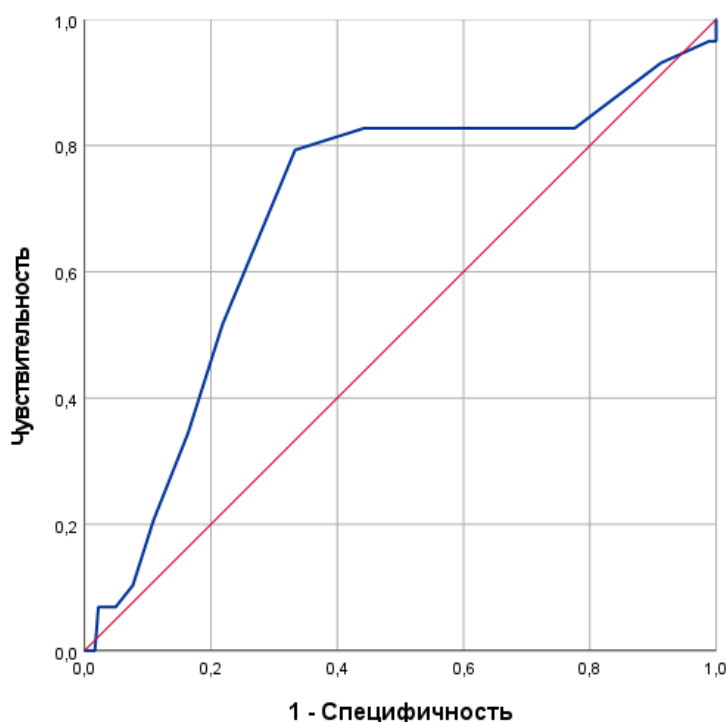


Рисунок 9 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности возникновения высокоинтенсивной боли в послеоперационный период от выраженности тревоги при первичном осмотре, оцененной по шкале HADS

Полученная ROC-кривая характеризовалась значением AUC, равным  $0,69 \pm 0,06$  с 95% ДИ 0,81–0,96. Полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,001$ ). Значение показателя выраженности тревоги в точке cut-off составило 8 баллов: при количестве баллов, равном или превышающем данный уровень, прогнозировался высокий риск возникновения высокоинтенсивной боли, при более низких значениях – низкий риск. Чувствительность и специфичность метода составили 79,3 и 66,7% соответственно.

В нашем исследовании получена слабая отрицательная корреляционная связь между порогом боли при давлении и уровнем предоперационной тревоги. Коэффициент корреляции Пирсона ( $r = -0,337$ ). Статистическая значимость данной корреляции была подтверждена при степени свободы (df) 210, показывая значение  $p < 0,001$ . Аналогичные данные получены в отношении уровня тревоги и интенсивности боли при выполнении инъекции лидокаина ( $r = -0,390$ , df 210,  $p < 0,001$ ).

При оценке зависимости вероятности возникновения высокоинтенсивной боли в послеоперационный период от выраженности депрессии при первичном осмотре, оцененной по шкале HADS, получена ROC-кривая, отображенная на рисунке 10.

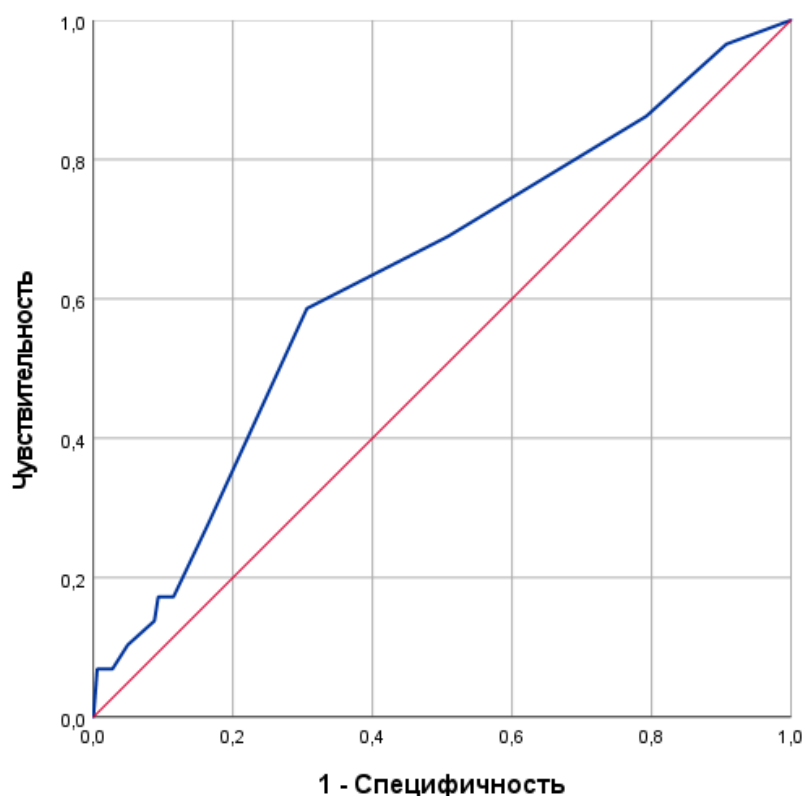


Рисунок 10 – ROC-кривая, характеризующая зависимость вероятности возникновения высокоинтенсивной боли в послеоперационный период от выраженности депрессии при первичном осмотре, оцененной по HADS

Площадь под ROC-кривой, соответствующей взаимосвязи прогноза возникновения высокоинтенсивной боли и порога боли при давлении, составила  $0,63 \pm 0,06$  с 95% ДИ 0,52–0,74. Полученная модель была статистически значимой ( $p = 0,024$ ). Значение показателя выраженности депрессии в точке cut-off составило 4 балла: при количестве баллов, равном или превышающем данный уровень, прогнозировался высокий риск возникновения высокоинтенсивной боли, при количестве баллов менее 4 – низкий риск. Чувствительность и специфичность метода составили 58,6 и 69,4% соответственно.

Для увеличения прогностической способности модели мы использовали все три методики совместно: интенсивность боли при инъекции лидокаина, уровень тревоги и депрессии по HADS, пороги боли и переносимости боли при давлении. Площадь под ROC-кривой для данной модели составила 0,924 с 95% ДИ 0,88–0,97 ( $p = 0,001$ ), чувствительность – 93,1%, специфичность – 83,4% (рисунок 11).

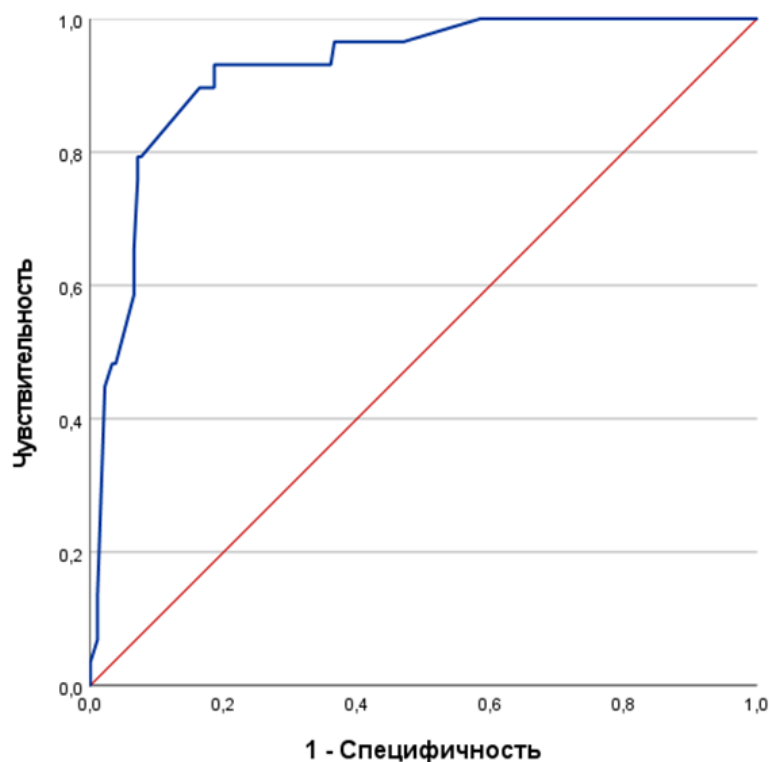


Рисунок 11 – ROC -кривая для прогнозирования высокоинтенсивной боли при движении в первые 24 ч после операции для моделей, включающих все 5 ковариат (порог боли при давлении, порог переносимости боли, тревога и депрессия по HADS, боль в момент выполнения инъекции лидокаина)

Для создания прогностической модели были оценены статистики коллинеарности предикторов (таблица 7).

Полученные данные свидетельствуют о высокой линейной зависимости порога боли при давлении, переносимости боли и интенсивности боли при инъекции лидокаина, что было учтено при проведении логистической регрессии.

Таблица 7 – Результаты статистического анализа коллинеарности изучаемых предикторов

Предикторы	Коллинеарность	Толерантность
Порог боли при давлении, усл. ед.	5,24	0,191
Переносимость боли при давлении, усл. ед.	2,91	0,343
Интенсивность боли при инъекции лидокаина, балл по ЦРШ	4,64	0,216
Показатель тревоги по HADS, балл	1,13	0,885
Показатель депрессии по HADS, балл	1,14	0,877

Из полученной избыточной модели методом логистической регрессии с пошаговым исключением переменных до минимального значения индекса Акаике была получена окончательная прогностическая формула для отношения шансов (OR) интенсивной послеоперационной боли (таблица 8). В эту прогностическую модель были включены только такие предикторы, как низкая переносимость боли при давлении ( $\leq 15$  усл. ед., исходя из точки отсечения, полученной при ROC-анализе) и высокая интенсивность боли в момент выполнения инъекции лидокаина ( $\geq 5$  баллов ЦРШ, исходя из точки отсечения, полученной при ROC-анализе).

Таблица 8 – Коэффициенты прогностической модели риска развития высокоинтенсивной послеоперационной боли без учета показателя тревоги по шкале HADS

Предикторы	Вес	SE	OR	[95% ДИ]	<i>p</i>
Константа	-3,96	0,592	0,019	[0,006; 0,061]	<i>&lt; 0,001</i>
Низкая переносимость боли при давлении	1,97	0,962	7,154	[1,087; 47,105]	<i>0,041</i>
Высокая интенсивность боли при инъекции лидокаина	1,82	0,870	6,197	[1,126; 34,086]	<i>0,036</i>

Прогностическая формула для расчета риска высокоинтенсивной послеоперационной боли:

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

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 высокоинтенсивной послеоперационной боли вычисляется по формуле:

$$P = OR/(1+OR). \quad (2)$$

Для оценки прогностической ценности полученной модели были рассчитаны ее точность, чувствительность и специфичность и определена оптимальная точка отсечения (рисунок 12), а также проанализирована ROC-кривая модели (рисунок 13).

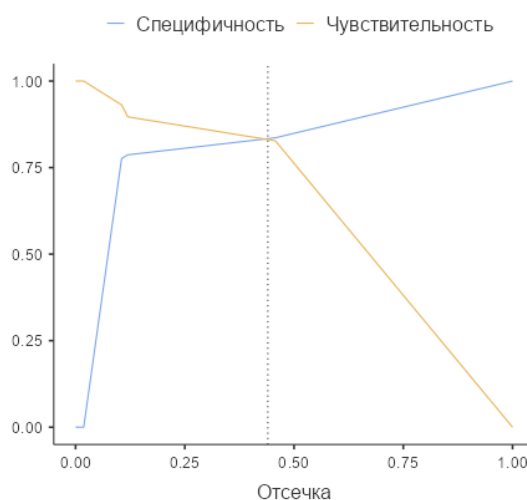


Рисунок 12 – Оптимальная точка отсечения модели: оптимальная точка отсечения установлена на 0,44

На графике ROC-кривой (см. рисунок 13), отражающем зависимость чувствительности модели от 1-специфичности при различных пороговых значениях, оптимальная точка отсечения была определена как значение, при котором достигается максимальное сочетание чувствительности и специфичности. Эта точка соответствует пороговому значению вероятности  $p = 0,44$ , выше которого риск высокоинтенсивной послеоперационной боли считается высоким.

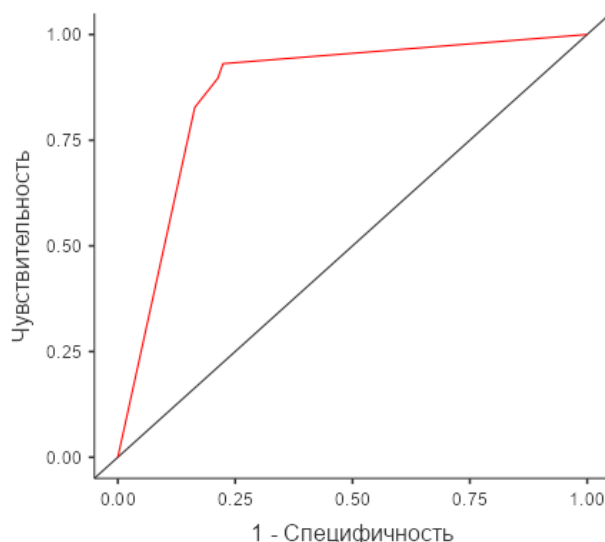


Рисунок 13 – ROC-кривая прогностической модели высокоинтенсивной послеоперационной боли

Выбранный оптимальный для данной модели порог классификации, равный 0,44, обеспечивал точность прогноза, равную 83,5%, чувствительность – 82,8% и специфичность – 83,6%. Полученное значение AUC, равное  $0,87 \pm 0,03$  с 95% ДИ 0,80–0,95;  $p < 0,001$  указывало на высокую прогностическую ценность модели.

### 3.2 Клинические эффекты низких доз кетамина в ранний послеоперационный период кесарева сечения. Метаанализ

Наши поиски выявили 427 потенциально релевантных исследований. Тем не менее 409 из этих исследований были исключены после изучения резюме, так как содержали критерии исключения или не были выполнены на пациентках акушерского профиля.

Мы детально изучили 25 полнотекстовых публикации, в результате чего были исключены 5 систематических обзоров [13,153–156] и 2 исследования, не являющиеся РКИ [157,158]. Кроме того, в 6 исследованиях изучались конкретные эффекты кетамина: профилактика ПОТР, ПРД, озноба/дрожи после СА [77,78,115,116,131,132]. Остальные 11 исследований, которые соответствовали критериям включения, составляют основу данного метаанализа. Основные характеристики исследований, включенных в метаанализ, представлены в таблице 9.

Таблица 9 – Данные исследований, включенных в анализ

Фамилии исследователей, год публикации, страна	Количество пациентов, вид оперативного вмешательства, анестезия	Характеристика групп пациентов	Дозы и схемы введения кетамина	Оцениваемые эффекты	Регистрируемые побочные эффекты
Hajipour A. et al., 2002 Иран [124]	53 пациентки; ОА	1) группа кетамина (n = 27); 2) группа контроля (n = 26)	0,2 мг/кг до индукции анестезии	Время до первого запроса анальгетика. Оценка боли по ВАШ. Суммарная доза морфина за 24 ч. Оценка новорожденного по шкале Апгар	Галлюцинации
Reza F.M. et al., 2010 Иран [121]	60 пациенток; ОА	1) группа кетамина (n = 30); 2) группа контроля (n = 30)	0.5 мг/кг за 5 мин до индукции анестезии	Оценка боли по ВАШ. Суммарная доза морфина за 24 ч. Показатели гемодинамики. Оценка новорожденного по шкале Апгар	Галлюцинации Тошнота Рвота
Bilgen S. et al., 2012 Турция [122]	140 пациенток; ОА	1) группа 1 (n = 35) – 0,25 мг/кг кетамина; 2) группа 2 (n = 35) – 0,5 мг/кг кетамина; 3) группа 3 (n = 35) - 1 мг/кг кетамина; 4) группа 4 (n = 35) – контроль	0,25 мг/кг; 0,5 мг/кг; 1 мг/кг после преоксигенации	Оценка боли по ЦРШ. Суммарная доза морфина за 24 ч. Послеоперационная боль через 2 нед, 1 мес, 6 мес и 1 год. Оценка новорожденного по шкале Апгар. Показатели гемодинамики	Тошнота Рвота Галлюцинации Нистагм Диплопия Седация по шкале Ramsay
Haliloglu M. et al.,	52 пациентки;	1) группа кетамина	0,5 мг/кг во время	Суммарная доза морфина за 24	Зуд

Фамилии исследователей, год публикации, страна	Количество пациентов, вид оперативного вмешательства, анестезия	Характеристика групп пациентов	Дозы и схемы введения кетамина	Оцениваемые эффекты	Регистрируемые побочные эффекты
2015 Турция [119]	ОА	(n = 26); 2) группа контроля (n = 26)	индукции. После индукции – инфузия 0,25 мг/кг/ч до окончания операции	ч. Оценка боли по ЦРШ. Оценка новорожденного по шкале Апгар, газы пуповинной крови	Тошнота Рвота
Bauchat J.M. et al., 2011 США [129]	174 пациентки; СА	1) группа кетамина (n = 85); 2) группа контроля (n = 89)	10 мг через 5 мин после извлечения плода инфузионно в течение 10 мин	Оценка боли по ЦРШ в течение первых 24 ч и через 2 нед после операции. Прорывная боль в первые 24 ч. Оценка боли по ЦРШ при первом запросе анальгезии. Время до первого запроса анальгезии. Суммарная доза нестероидных противовоспалительных средств за первые 72 ч. Суммарная доза ибупрофена. Удовлетворенность анестезией через 24, 72 ч и 2 нед после родоразрешения	Тошнота Рвота Зуд Психомиметические эффекты: спутанность сознания, головокружение, диплопия. Психомиметические эффекты, оцененные по опроснику ARCI
Menkiti I.D., 2012 Нигерия [123]	60 пациенток; СА	1) группа кетамина (n = 28); 2) группа контроля	0,15 мг/кг после выполнения СА	Оценка боли по ВАШ. Время до первого запроса на обезболивание.	Гипотензия Тошнота Седация

Фамилии исследователей, год публикации, страна	Количество пациентов, вид оперативного вмешательства, анестезия	Характеристика групп пациентов	Дозы и схемы введения кетамина	Оцениваемые эффекты	Регистрируемые побочные эффекты
		(n = 28)		Общее потребление диклофенака и пентазоцина в течение 48 ч после операции. Число новорожденных, получивших менее 7 баллов по шкале Апгар	Дрожь Рвота Головная боль Галлюцинации Нарушения зрения
Milani F. et al., 2014 Иран [125]	60 пациенток; СА	1) группа кетамина (n = 30); 2) Группа контроля (n = 30).	0,2 мг/кг после выполнения СА.	Оценка боли по ВАШ. Время до первого запроса анальгетика. Суммарная доза петидина и диклофенака за сутки	Тошнота Рвота Головная боль Зуд Галлюцинации
Rahmanian M. et. al., 2015 Иран [127]	160 пациенток; СА	1) группа кетамина (n = 80); 2) группа контроля (n = 80)	0,25 мг/кг через 5 мин после извлечения плода	Оценка боли по ЦРШ. Время до первого запроса на обезболивание. Доза диклофенака и инъекций петидина за первые 24 ч после операции	Тошнота Рвота Головная боль Галлюцинации Зуд
Sen S. et al., 2015 Турция [128]	90 пациенток; СА	1) группа фентанила (n = 30) – 10 мкг интратекально в дополнение к бупивакаину; 2) группа кетамина (n = 30) –	0,15 мг/кг сразу после интратекального введения бупивакаина	Оценка боли по ВАШ. Время первого запроса на обезболивание. Суммарная доза диклофенака в первые 48 ч после операции Высота и продолжительность сенсорного блока.	Тошнота Седация Зуд Постпункционная головная боль

Фамилии исследователей, год публикации, страна	Количество пациентов, вид оперативного вмешательства, анестезия	Характеристика групп пациентов	Дозы и схемы введения кетамина	Оцениваемые эффекты	Регистрируемые побочные эффекты
		внутривенно 0,15 мг/кг; 3) группа контроля (n = 30)		Продолжительность моторного блока. Оценка новорожденного по шкале Апгар	
Xu Y. et al., 2017 Китай [130]	330 пациенток; СА	1) группа кетамина (n = 162); 2) группа контроля (n = 163)	0,25 мг / кг в течение 5 мин после пережатия пуповины	Оценка боли по ЦРШ. Оценка ПРД на третьи сутки и через 6 нед после родоразрешения. Оценка новорожденного по Апгар	Рвота Головная боль Головокружение Галлюцинации Сонливость Диплопия Баллы по шкале Ramsay – более 3
Zangouei A. et al., 2019 Иран [159]	64 пациентки СА	1) группа кетамина (n = 32); 2) группа контроля (n = 32)	0,15 мг/кг после СА и достижения уровня блока Th4	Время первого запроса на обезболивание	Головная боль Тошнота Зуд Артериальная гипертензия Брадикардия

## Результаты метаанализа первичных контрольных точек

60–120 мин после КС

При анализе интенсивности боли через 60–120 мин после КС обнаружена значительная гетерогенность исследований,  $I^2 = 93\%$   $I^2 = 93\%$  [86%; 96%], различие статистически значимо ( $p < 0,01$ ). Это обусловило применение как модели с фиксированным эффектом, так и модели со случайными эффектами. Результаты, полученные с использованием модели с фиксированным эффектом, показали статистически значимое снижение уровня боли в группе, получавшей кетамин, на 0,96 балла по сравнению с контрольной группой, с 95% ДИ от –1,15 до –0,78, что свидетельствует о значимом обезболивающем эффекте кетамина (рисунок 14). Вклад исследования М. Rahmanian и соавт. [127] составил приблизительно 48% в общую оценку эффекта.

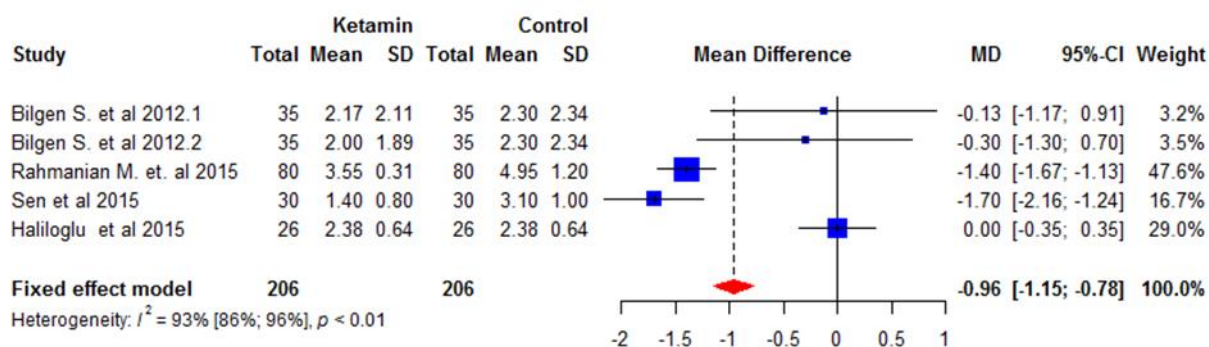


Рисунок 14 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на снижение интенсивности послеоперационной боли через 60–120 мин после кесарева сечения. Модель с фиксированным эффектом

Применение модели со случайными эффектами показало, что снижение средней интенсивности боли в группе, получавшей кетамин, составило 0,76 балла по шкале ВАШ/ЦРШ, что является более низким показателем по сравнению с результатами модели с фиксированным эффектом. Данный результат не достиг статистической значимости, с 95% ДИ от –1,54 до 0,03. Возможно, это связано с необходимостью трансформации исходных данных из двух рандомизированных контролируемых исследований S. Bilgen [122], что могло привести к утрате

точности данных, включенных в метаанализ. Тем не менее бо́льшая часть 95% ДИ находится ниже нулевой отметки, а левая граница интервала указывает на возможность того, что разница в интенсивности боли между группами может превышать 1 балл (рисунок 15).

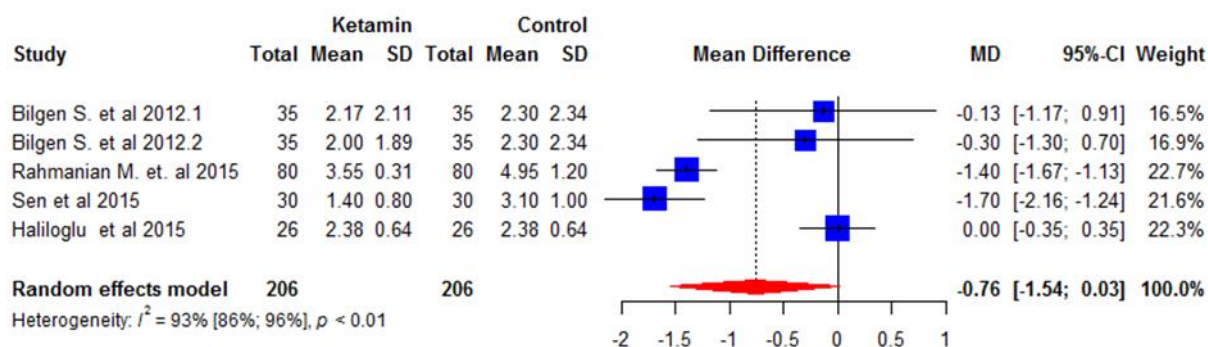


Рисунок 15 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на снижение интенсивности послеоперационной боли через 60–120 мин после кесарева сечения. Модель со случайными эффектами

### 120–240 мин после КС

Анализ интенсивности боли в интервале 120–240 мин после завершения хирургического вмешательства был проведен с применением двух моделей из-за выявленной высокой гетерогенности исследований ( $I^2 = 93\%$  с ДИ от 82 до 97%), что подтверждается значением  $p$  меньше 0,01.

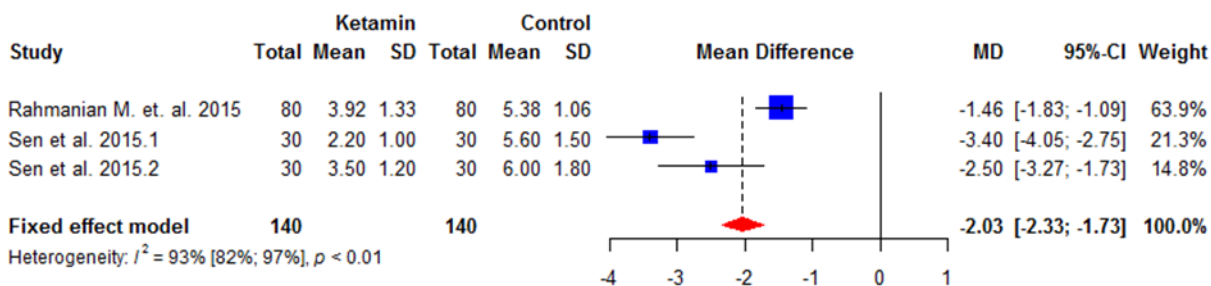


Рисунок 16 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на снижение интенсивности послеоперационной боли через 120–240 мин после кесарева сечения. Модель с фиксированным эффектом

Исследование показало, что применение кетамина у пациенток после операции КС приводит к статистически значимому снижению интенсивности боли в постоперационный период 120–240 мин. Разница в баллах по шкале ВАШ/ЦРШ между группой, получавшей кетамин, и контрольной группой составила в среднем от 2 до 2,5 балла. Данные были получены с использованием двух различных моделей метаанализа. ДИ 95% указывает на возможность того, что средняя разница в интенсивности боли может быть более 3 баллов (рисунки 16, 17).

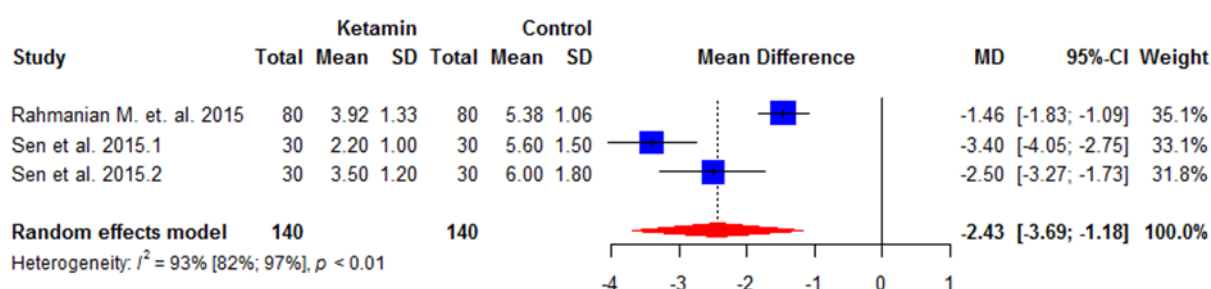


Рисунок 17. Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на снижение интенсивности послеоперационной боли через 120–240 мин после кесарева сечения. Модель со случайными эффектами

#### 6–8 ч после КС

Оценка интенсивности боли в интервале 6–8 ч после операции была проведена с использованием модели с фиксированным эффектом, несмотря на высокую гетерогенность исходных исследований, которая составила  $I^2 = 98\%$  с ДИ от 96 до 99%. Выбор модели с фиксированным эффектом обусловлен ограниченным количеством включенных исследований, всего два.

Результаты метаанализа показывают статистически значимое снижение уровня боли в группе пациенток, получавших кетамин, по сравнению с контрольной группой через 6–8 ч после операции КС (рисунок 18).

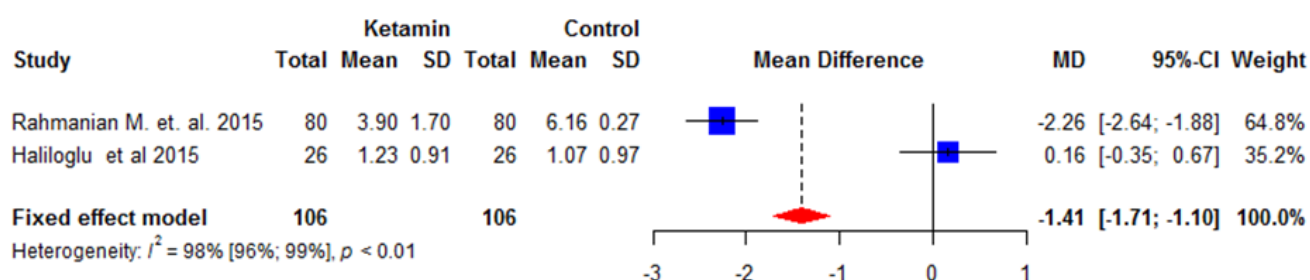


Рисунок 18 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на снижение интенсивности послеоперационной боли через 6–8 ч после кесарева сечения. Модель с фиксированным эффектом

Средняя разница в интенсивности боли составила 1,4 балла (95% ДИ [-1,71; -1,10]), что свидетельствует о накопленном обезболивающем эффекте кетамина. Общая разность близка к 1,5 балла, и ДИ указывает на возможность приближения средней разности к 2 баллам. Однако результаты следует интерпретировать с осторожностью, учитывая, что анализ основан только на двух исследованиях с различающимися результатами. Исследование М. Rahmanian и соавт. [127] показало статистически и клинически значимую разницу, в то время как исследование М. Haliloglu и соавт. [119] не выявило значимой разницы. Большой объем выборки в исследовании М. Rahmanian и соавт. [127] придает его результатам больший вес. Также следует учитывать различия в условиях проведения операций: ОА в исследовании М. Haliloglu и соавт. [119] и СА в исследовании М. Rahmanian и соавт. [127].

### *12 ч после КС*

По результатам метаанализа, через 12 ч после операции КС показатели интенсивности боли по шкале ВАШ/ЦРШ в группе пациенток, получавших кетамин, были ниже по сравнению с контрольной группой. Однако при использовании модели со случайными эффектами (рисунок 19), статистическая значимость не была достигнута (95% ДИ [-1,40; 0,21]). В то же время модель с

фиксированным эффектом (рисунок 20) показала статистически значимое снижение на 1 балл (-1,10 [-1,25; -0,95]). Тем не менее результаты модели с фиксированным эффектом требуют осторожной интерпретации, так как из четырех исследований, включенных в метаанализ, три не показали эффекта, и только одно исследование, имеющее наибольший вес, указало на его наличие. Для более точного определения эффективности кетамина необходимо проведение дополнительных исследований с большим количеством данных.

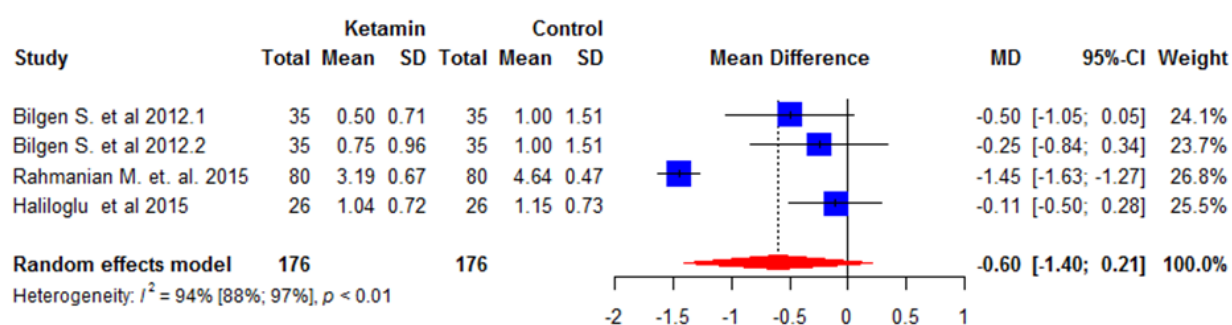


Рисунок 19 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на снижение интенсивности послеоперационной боли через 12 ч после кесарева сечения. Модель со случайными эффектами

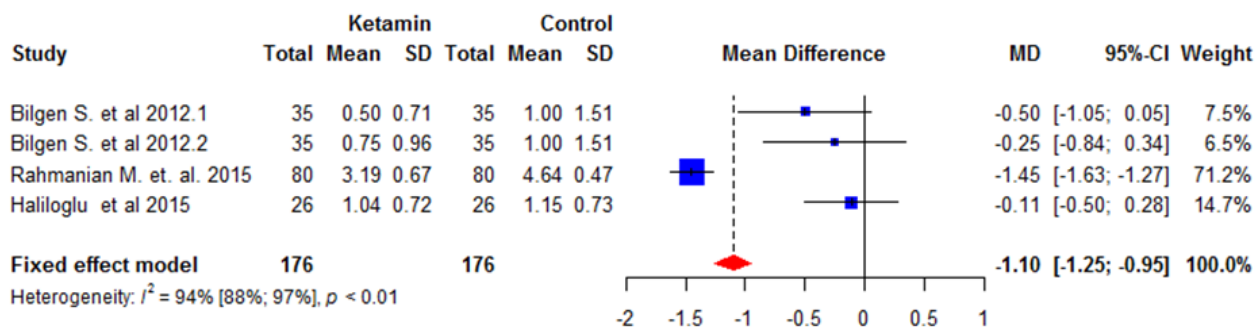


Рисунок 20 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на снижение интенсивности послеоперационной боли через 12 ч после кесарева сечения. Модель с фиксированным эффектом

### 18 ч после КС

В контексте метаанализа гетерогенность исходных исследований оценивалась как низкая ( $I^2 = 0\%$  с ДИ от 0 до 73%), что позволило использовать модель с фиксированным эффектом для анализа данных. Результаты метаанализа не выявили статистически значимой разницы в интенсивности боли по шкале ВАШ/ЦРШ между группой, получавшей кетамин, и контрольной группой через 18 ч после родоразрешения. Средняя разница в интенсивности боли составила 0,12 балла (95% ДИ [-0,38; 0,14]), что указывает на отсутствие накопленного обезболивающего эффекта кетамина (рисунок 21). Форест-график отражает низкую гетерогенность исследований, с эффектами, расположенными по одну сторону от линии нулевого эффекта и близко друг к другу, что свидетельствует о согласованности результатов исследований.

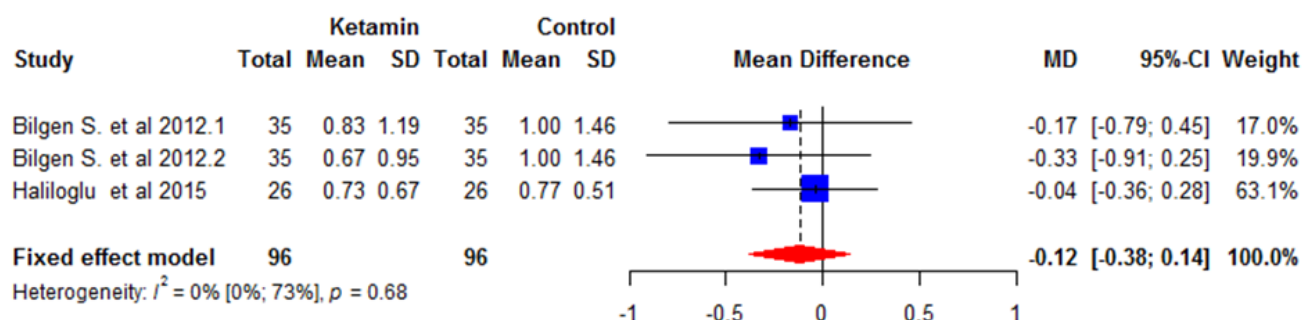


Рисунок 21 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на снижение интенсивности послеоперационной боли через 18 ч после кесарева сечения. Модель с фиксированным эффектом

### 24 ч после КС

При оценке интенсивности боли через 24 ч после абдоминального родоразрешения использовалась модель с фиксированным эффектом на основе низкой гетерогенности исследований ( $I^2 = 0\%$  с ДИ от 0 до 73%). Результаты не выявили статистически значимой разницы в уровнях боли по шкале ВАШ/ЦРШ

между группой, получавшей кетамин, и контрольной группой через 24 ч после операции (рисунок 22). Средняя разница в интенсивности боли составила -0,03 балла (95% ДИ [-0,38; 0,14]), что указывает на отсутствие накопленного обезболивающего эффекта кетамина. Форест-график демонстрирует согласованность результатов исследований, с эффектами, расположенными близко к линии нулевого эффекта и с широко перекрывающимися ДИ, подтверждая низкую гетерогенность данных.

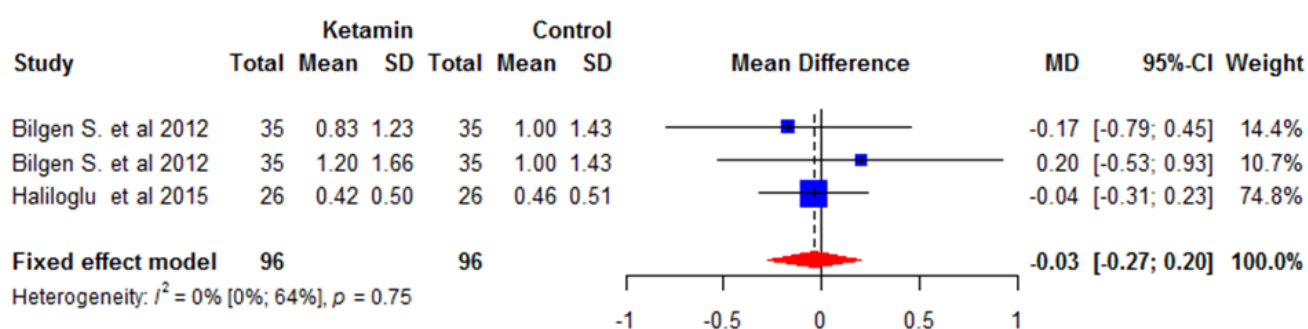


Рисунок 22 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на снижение интенсивности послеоперационной боли через 24 ч после кесарева сечения. Модель с фиксированным эффектом

### ***Результаты метаанализа вторичных контрольных точек***

В рамках метаанализа были проанализированы исследования, оценивающие влияние малых доз кетамина на частоту развития побочных эффектов, таких как тошнота и рвота, галлюцинации, головная боль, нарушение зрения и кожный зуд. В качестве меры эффекта использовался относительный риск (RR), рассчитанный на основе частот побочных эффектов в группе исследования и контрольной группе. Седация была исключена из метаанализа, так как только два исходных исследования предоставили данные в виде RR, и не было возможности перевести медианы по шкале Ramsay в частоты из-за недостатка информации в исследованиях.

### Тошнота и рвота

Использование как модели с фиксированным, так и со случайным эффектом в метаанализе привело к схожим результатам. Совокупный относительный риск (RR), равный 1,0, свидетельствует об отсутствии влияния кетамина на риск развития ПОТР. Исследования J.M. Bauchat и соавт. [129] и M. Rahmanian и соавт. [127] имеют наибольший вес в метаанализе и их результаты близки к нейтральному значению RR, равному 1. Исследование S. Bilgen и соавт. [122] отличается от остальных меньшим размером выборки и отсутствием случаев ПОТР в контрольной группе, что требует использования специальных статистических методов для расчета RR, вносит значительную неточность в результаты данного исследования. Это снижает его вклад в общий результат метаанализа, что отражено на соответствующих форест-графиках (рисунки 23, 24).

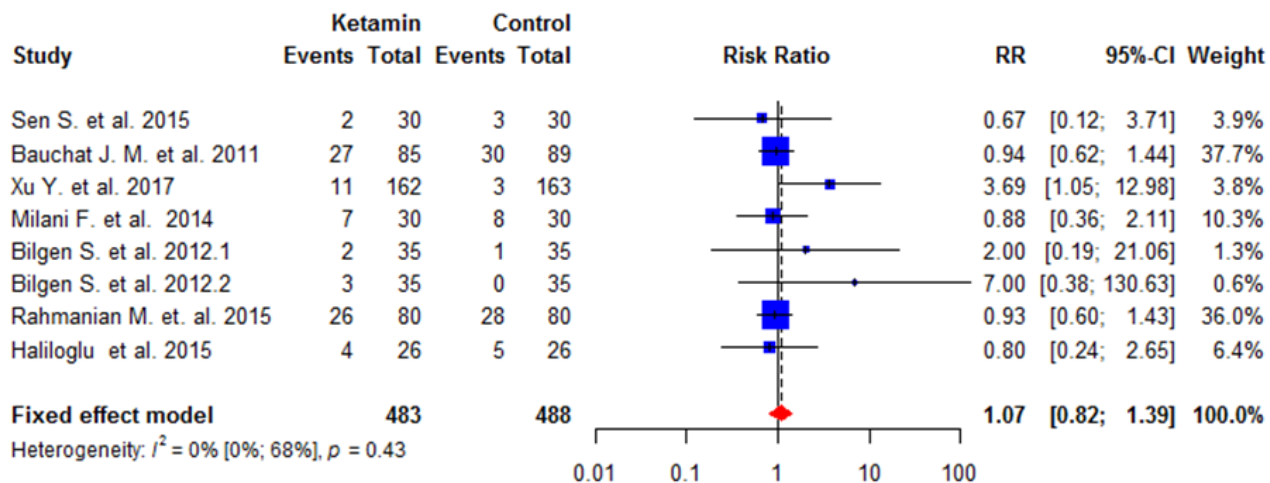


Рисунок 23 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на снижение частоты возникновения послеоперационной тошноты и рвоты. Модель с фиксированным эффектом

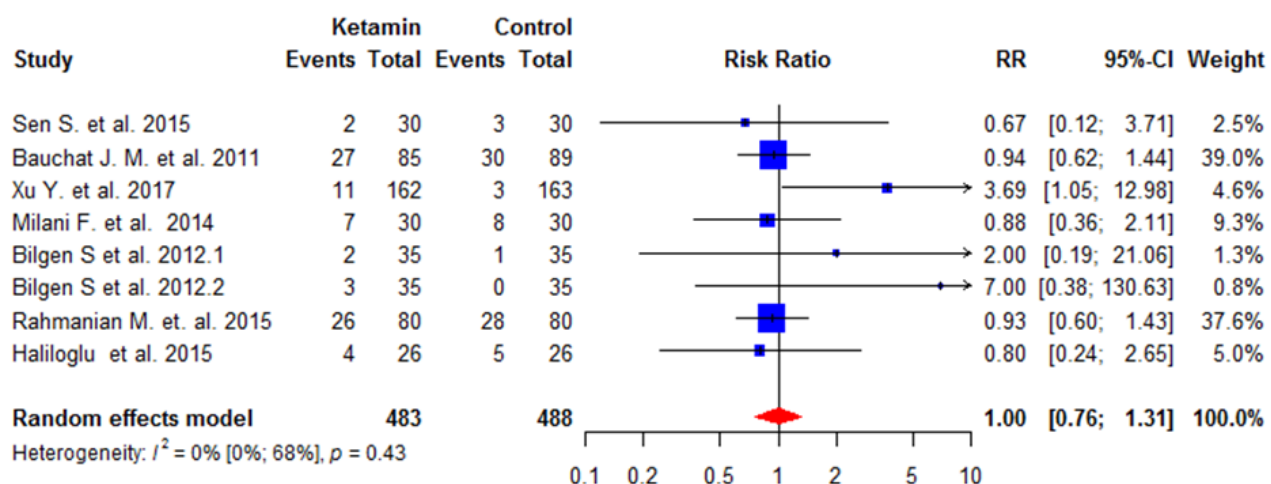


Рисунок 24. Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на снижение частоты возникновения послеоперационной тошноты и рвоты. Модель со случайными эффектами

На основе результатов метаанализа можно заключить, что нет статистически значимых доказательств влияния кетамина на частоту развития тошноты и рвоты после операции КС. Совокупный RR, равный 1,0, указывает на отсутствие различий в частоте этих побочных эффектов между группой пациентов, получавших кетамин, и контрольной группой.

### *Галлюцинации*

Метаанализ четырех исследований, оценивающих влияние кетамина на риск развития галлюцинаций, показал значительную гетерогенность результатов. Гетерогенность может быть выражена в виде статистического показателя  $I^2$ , который указывает на процентную долю общей изменчивости результатов, обусловленной межисследовательскими различиями, а не случайностью. Высокое значение  $I^2$  свидетельствует о значительной неоднородности исследований, что может потребовать дополнительного анализа исходных данных, включая оценку методологического качества исследований, исследование возможных источников гетерогенности и проведение субгруппового анализа (рисунок 25).

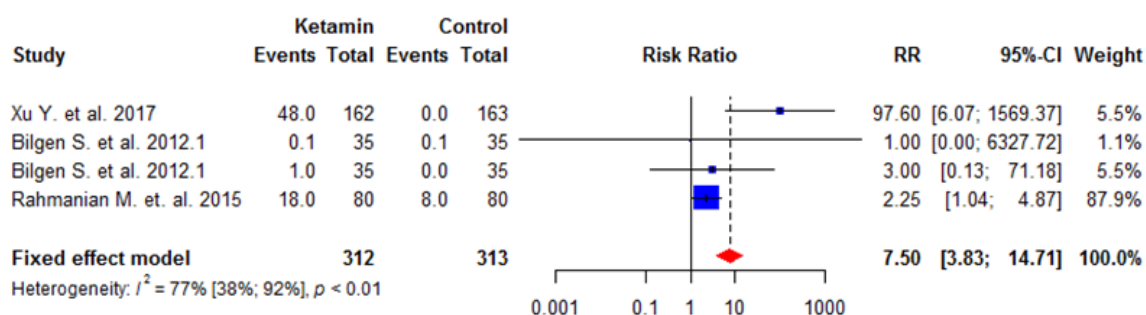


Рисунок 25 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на частоту возникновения галлюцинаций. Модель с фиксированным эффектом

Высокий уровень гетерогенности в 77% в метаанализе указывает на значительные различия в результатах включенных исследований. В таких условиях модель со случайными эффектами (рисунок 26) предоставляет более надежные результаты, так как она учитывает межисследовательскую вариабельность и предполагает, что эффект лечения может варьироваться между исследованиями.

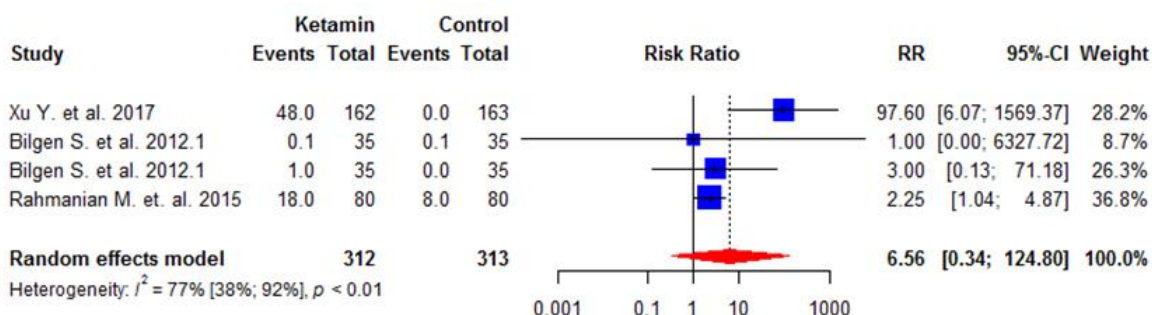


Рисунок 26 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на частоту возникновения галлюцинаций. Модель со случайными эффектами

Значения эффекта кетамина (7,5 и 6,6) в обоих вариантах метаанализа (рисунки 25, 26) указывают на повышенный риск развития галлюцинаций, однако широкий 95% ДИ в модели со случайными эффектами, охватывающий

значение 1, свидетельствует об отсутствии статистической значимости. Это означает, что, несмотря на высокое значение совокупного RR нельзя с уверенностью утверждать о существенно большем риске развития галлюцинаций при использовании кетамина, так как результаты могут быть обусловлены случайностью.

Для получения более точных данных и уменьшения гетерогенности необходимо проведение дополнительных исследований с улучшенным дизайном и большими выборками. После этого следует повторить метаанализ с включением новых данных для уточнения влияния кетамина на риск развития галлюцинаций.

### *Головная боль*

Исходя из результатов метаанализов, представленных на рисунках 27 и 28, где накопленный эффект близок к значению 1, можно сделать вывод о том, что нет достаточных доказательств влияния кетамина на риск развития головной боли после его применения. Это означает, что вероятность возникновения головной боли у пациентов, получавших кетамин, сопоставима с вероятностью у пациентов контрольной группы.

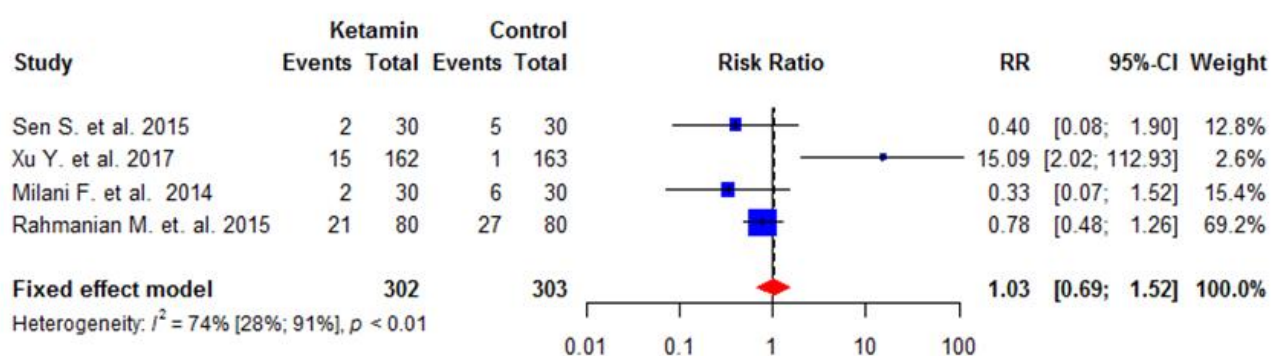


Рисунок 27 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на частоту возникновения послеоперационной головной боли. Модель с фиксированным эффектом

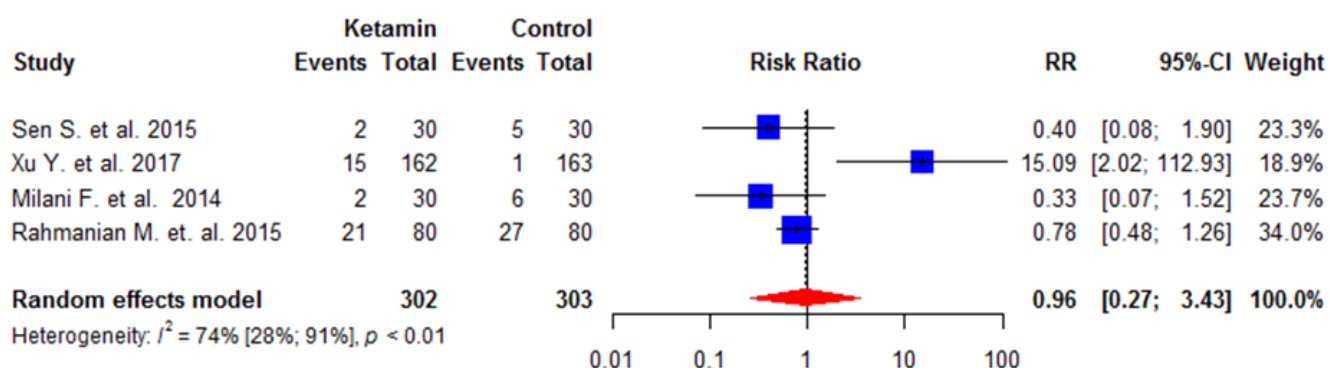


Рисунок 28 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на частоту возникновения послеоперационной головной боли. Модель со случайными эффектами

При проведении метаанализа обнаружена высокая гетерогенность результатов, которая в значительной степени обусловлена исследованием Y. Xu и соавт. [130], результаты которого противоположны данным, полученным в трех других включенных исследованиях. Исключение исследования Y. Xu и соавт. [130] из метаанализа приводит к снижению гетерогенности и изменению накопленного эффекта кетамина, который теперь указывает на снижение частоты развития головной боли после КС, а также повышает вероятность достижения статистической значимости.

Однако решение об исключении исследования из метаанализа должно быть обосновано и принято с учетом совокупности строгих критериев. Важно учитывать не только статистическое влияние исследования на гетерогенность, но и методологическое качество исследования, его дизайн, размер выборки, точность измерений и другие потенциальные источники систематической ошибки. В случае если исключение исследования не имеет четкого обоснования, результаты метаанализа могут быть подвергнуты сомнению, поскольку исключение может привести к потере важной информации и влиять на общие выводы исследователя.

### Нарушение зрения

При интерпретации результатов метаанализа риска развития нарушений зрения следует проявлять осторожность. Высокий уровень гетерогенности ( $I^2 = 76\%$ ) указывает на значительные различия в результатах включенных исследований, что демонстрирует форест-график (рисунок 29). Малочисленность и противоречивость данных в исследованиях, включенных в метаанализ, могут снижать достоверность обобщенных выводов и указывать на необходимость дополнительных исследований.

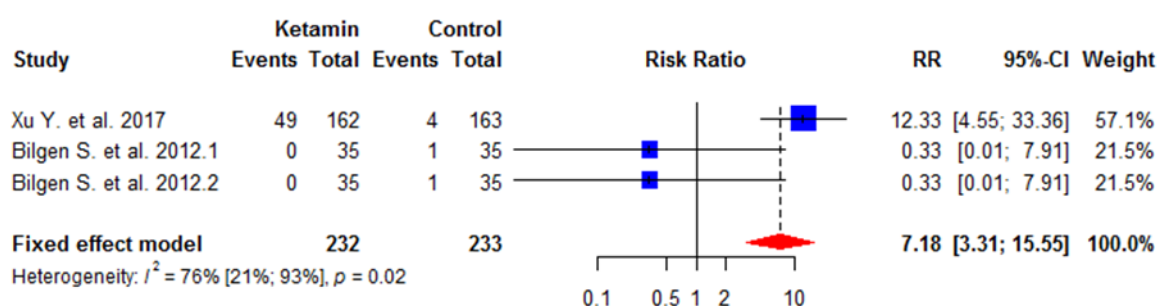


Рисунок 29 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на частоту возникновения нарушений зрения. Модель с фиксированным эффектом

При анализе результатов, полученных на модели со случайными эффектами (рисунок 30), следует учитывать, что два цитирования исследования S. Bilgen и соавт. [122] фактически относятся к одному исследованию с одной контрольной группой и двумя группами сравнения. Это может влиять на оценку гетерогенности и накопленного эффекта в метаанализе. Кроме того, противоположное направление эффекта в исследовании Y. Xu и соавт. [130] по сравнению с результатами исследования S. Bilgen и соавт. [122] усиливает неопределенность в интерпретации обобщенных данных.

В свете этих факторов результаты метаанализа на модели со случайными эффектами требуют осторожного подхода к интерпретации. Для получения более надежных данных о влиянии кетамина на риск развития нарушений зрения

необходимо проведение дополнительных клинических исследований с улучшенным дизайном, достаточным размером выборки и строгим контролем за методологией.

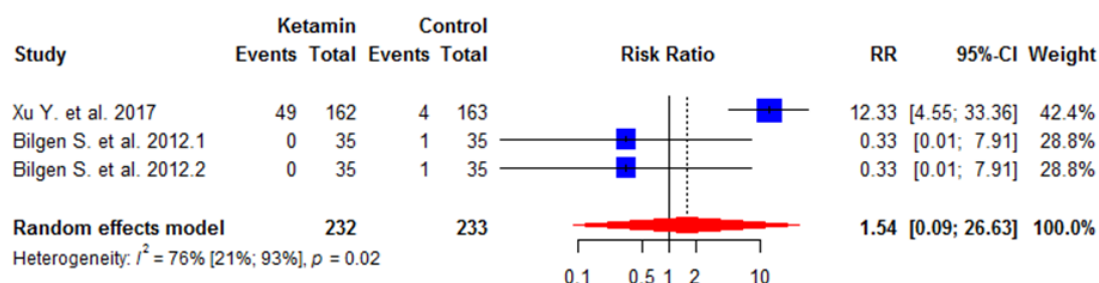


Рисунок 30 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на частоту возникновения нарушений зрения. Модель со случайными эффектами

### *Кожный зуд*

Результаты проведенного метаанализа данной вторичной контрольной точки с использованием модели с фиксированным эффектом (рисунок 31) указывают на статистически значимое снижение частоты развития послеоперационного зуда в группе пациенток, где применялся кетамин. Совокупный RR составляет 0,64, а 95% ДИ не включает 1 (нулевой эффект).

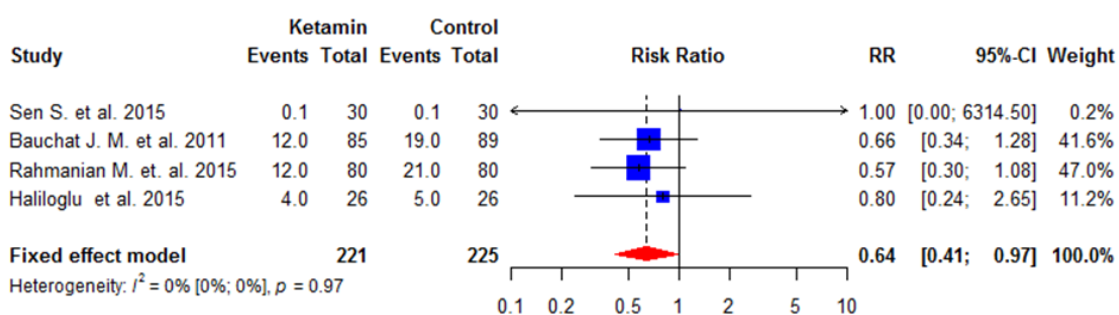


Рисунок 31 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на частоту возникновения послеоперационного зуда. Модель с фиксированным эффектом

Гетерогенность исследований, равная 0%, свидетельствует о высокой степени согласованности результатов включенных в метаанализ исследований ( $p = 0,97$ ). На основе этих данных можно утверждать, что применение кетамина статистически значимо снижает риск развития послеоперационного зуда на 30–40%, и в некоторых случаях снижение риска может достигать до 60% по сравнению с контрольной группой, где кетамин не использовался.

*Результаты метаанализа эффекта кетамина на оценку состояния новорожденного по шкале Апгар через 1 и 5 мин после родов*

В контексте метаанализа эффекта кетамина на развитие асфиксии новорожденных, оцениваемой по шкале Апгар через 1 мин после родов, наблюдается низкая статистическая значимость гетерогенности семи исследований ( $p = 0,41$ ). Тем не менее индекс  $I^2$  с верхним пределом 71% указывает на возможное наличие умеренной до высокой гетерогенности между исследованиями. В таких случаях применение как модели с фиксированным эффектом (рисунок 32), так и модели со случайными эффектами (рисунок 33) является обоснованным.

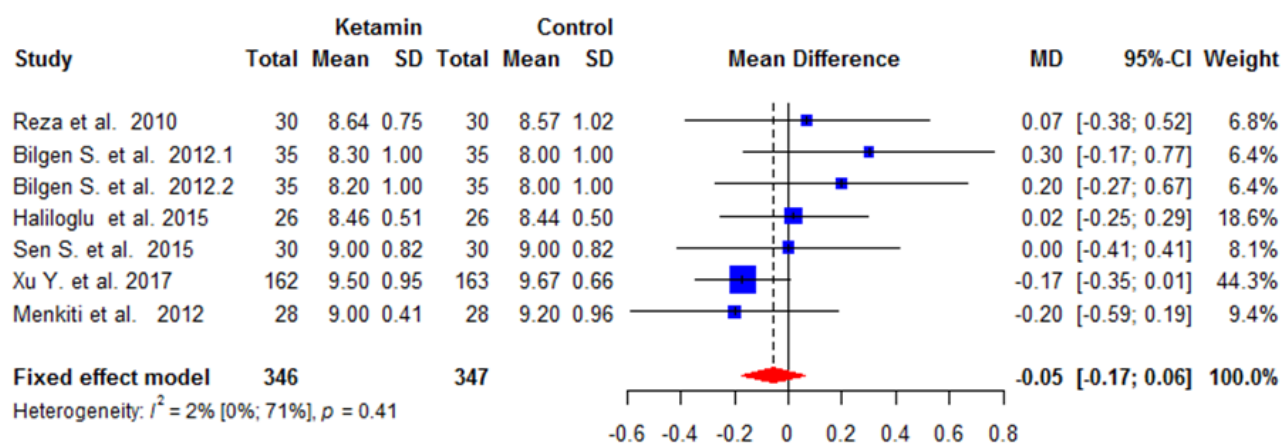


Рисунок 32 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на развитие асфиксии новорожденного, оцениваемой на 1-й минуте после рождения. Модель с фиксированным эффектом

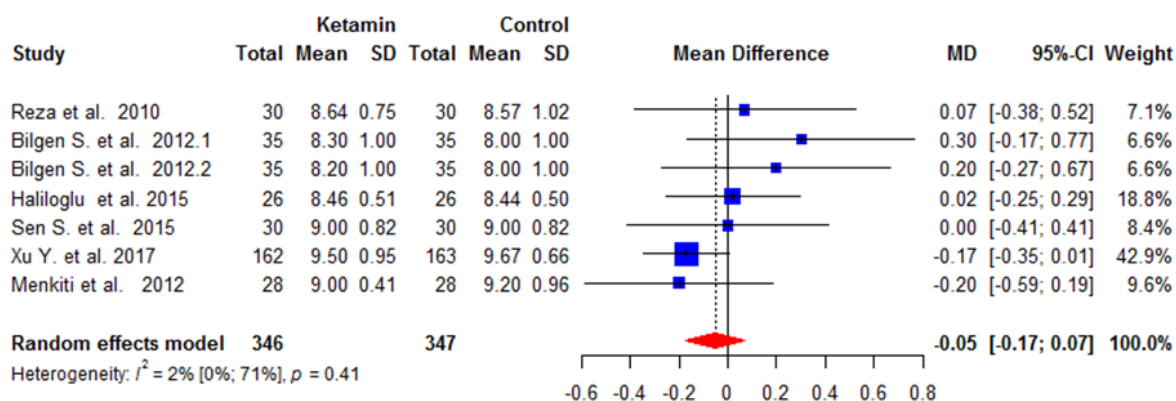


Рисунок 33 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на развитие асфиксии новорожденного, оцениваемой на 1-й минуте после рождения.

#### Модель со случайными эффектами

Получение почти идентичных результатов при использовании обеих указанных моделей может свидетельствовать о том, что вариабельность между исследованиями не оказывает значительного влияния на общий эффект. Это позволяет сделать вывод о том, что результаты метаанализа являются стабильными и могут быть использованы для оценки эффекта кетамина на асфиксию новорожденных, измеряемую по шкале Апгар.

Накопленная разность средних значений оценок по шкале Апгар через 1 мин после родов, равная  $-0,05$ , не свидетельствует о клинически значимом влиянии кетамина на состояние новорожденных сразу после рождения. Узкий и симметричный 95% ДИ, не включающий значимые отклонения от нулевого эффекта, подтверждает отсутствие статистически значимого воздействия малых доз кетамина на показатель асфиксии новорожденного по шкале Апгар. Эти данные метаанализа указывают на то, что применение кетамина в низких дозах не оказывает влияния на оценку по шкале Апгар через 1 мин после родов.

Исследования, оценивающие эффект кетамина на степень асфиксии новорожденных по шкале Апгар через 5 мин после родов, показали отсутствие

гетерогенности. В связи с этим был проведен метаанализ по модели с фиксированным эффектом (рисунок 34).

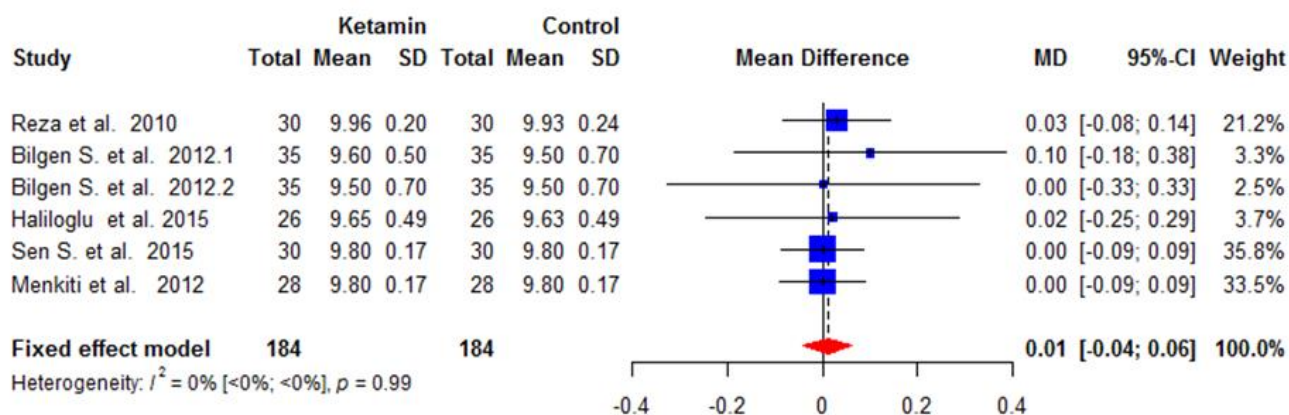


Рисунок 34 – Форест-график, демонстрирующий влияние низких доз кетамина на развитие асфиксии новорожденного, оцениваемой на 5-й минуте после рождения.

Модель с фиксированным эффектом

Накопленная разность средних значений оценок по шкале Апгар составила 0,01, и 95% ДИ включает 0. Это свидетельствует об отсутствии статистически значимого эффекта малых доз кетамина на асфиксию новорожденных, оцениваемую по шкале Апгар через 5 мин после родов.

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

#### 3.3.1 Оценка болевого порога и порога переносимости боли при давлении

Изучение показателей порога боли переносимости боли при давлении производилось за сутки до КС по методике, описанной в главе 2. Нами были получены следующие данные, которые представлены в таблице 10.

Таблица 10 – Сравнение интенсивности боли ЦРШ между группами, балл

Характеристика	Группа					
	1 (n = 15)	2 (n = 15)	3 (n = 15)	4 (n = 15)	5 (n = 15)	6 (n = 15)
Порог боли при давлении (M ± σ)	9,8 ± 0,78	9,93 ± 0,96	10,1 ± 0,92	6,0 ± 1,0	6,27 ± 0,9	6,00 ± 0,93
Порог переносимости боли (M ± σ)	17,5 ± 1,36	17,5 ± 1,13	17,3 ± 2,06	12,4 ± 1,30	12,7 ± 1,1	12,5 ± 1,25

Исходя из имеющихся у нас данных, полученных при анализе ROC-кривых, нами были приняты за пороговые значения для низкого болевого порога  $\leq 8$  усл. ед. для порога боли при давлении и  $\leq 15$  усл. ед. – для определения низкого порога переносимости боли при давлении.

### 3.3.2 Оценка интенсивности боли среди подгрупп пациенток

С целью исследования эффективности обезболивания проводили сравнительную оценку интенсивности боли по десятибалльной шкале спустя 6 ч после КС, количества баллов по ЦРШ за первые сутки, максимальной оценки боли в покое и при активизации, времени до первого запроса на обезболивание, а также общей дозы трамадола в течение первых суток. По всем изученным признакам были установлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ).

Интенсивность боли спустя 6 ч после КС была максимальной в группе контроля среди женщин с низким болевым порогом, составила 7,0 балла ( $Q1 = 7,0$ ;  $Q3 = 7,5$ ) и была достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем в группе женщин с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/к, в группе которых медиана по данному показателю составила 4,0 балла ( $Q1 = 3,5$ ;  $Q3 = 4,0$ ); достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем в группе женщин с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг, в группе которых медиана составила 4,0 балла ( $Q1 = 4,0$ ;  $Q3 = 5,0$ ); достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем в группе женщин с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг, в группе которых медиана составила 5,0 балла ( $Q1 = 4,0$ ;  $Q3 = 5,0$ ); а также достоверно выше ( $p < 0,001$ ), чем в группе женщин с низким болевым

порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг, у которых медиана составила 5,0 балла ( $Q1 = 4,0$ ;  $Q3 = 5,0$ ). В контрольной группе пациенток с нормальным болевым порогом медиана интенсивности боли по десятибалльной шкале составила 5,0 балла ( $Q1 = 5,0$ ;  $Q3 = 6,0$ ) и была статистически значимо выше ( $p < 0,001$ ), чем в группе женщин с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг. Полученное распределение представлено на рисунке 35.

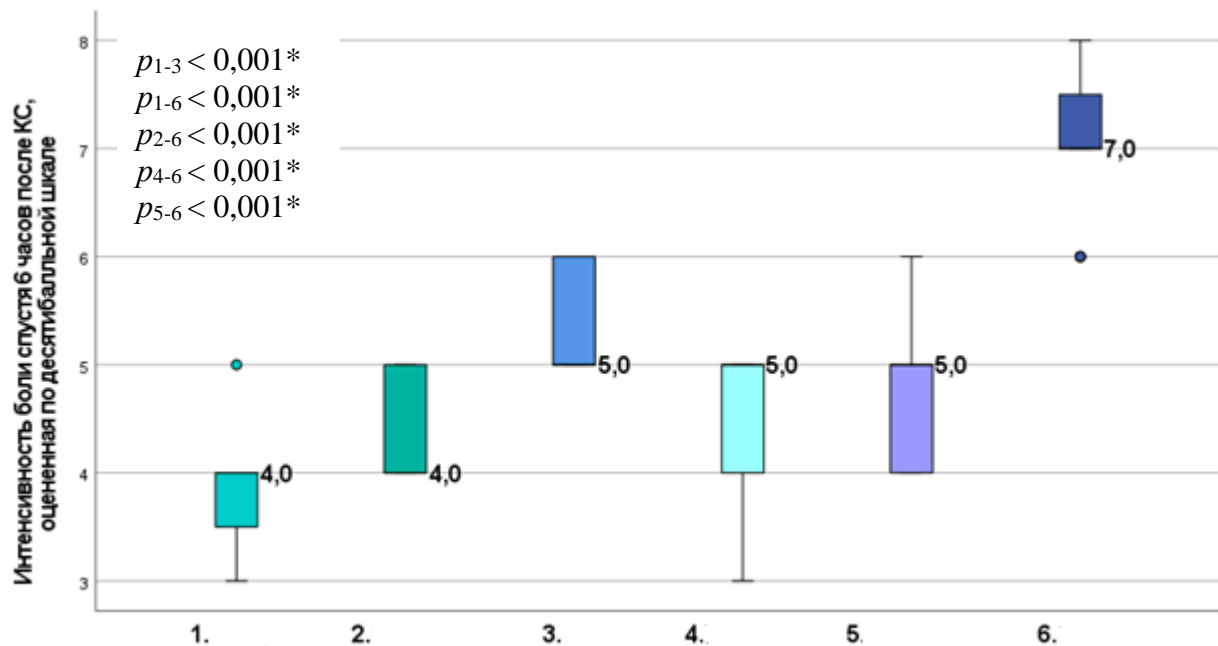


Рисунок 35 – сравнительная оценка интенсивности боли спустя 6 ч после кесарева сечения среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от вида обезболивания

Максимальное количество баллов по ЦРШ за первые сутки также было выявлено в группе контроля среди пациенток с низким болевым порогом и составило 3,71 ( $Q1 = 2,57$ ;  $Q3 = 4,43$ ). Данный показатель был достоверно выше, чем во всех группах, за исключением группы контроля среди женщин с нормальным болевым порогом. Количество баллов в группе женщин с нормальным болевым порогом, которым вводили 0,9% раствор NaCl, составило 2,86 ( $Q1 = 2,79$ ;  $Q3 = 3,14$ ) и было статистически значимо выше, чем в группе женщин с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин как в дозе

0,5 мг/кг, так и в дозе 0,25 мг/кг, а также достоверно выше, чем в группе женщин с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в меньшей дозе. В последней из перечисленных групп количество баллов составило 2,57 ( $Q1 = 2,29$ ;  $Q3 = 2,93$ ) и было существенно выше, чем в группе женщин с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг. Полученные результаты представлены на рисунке 36.

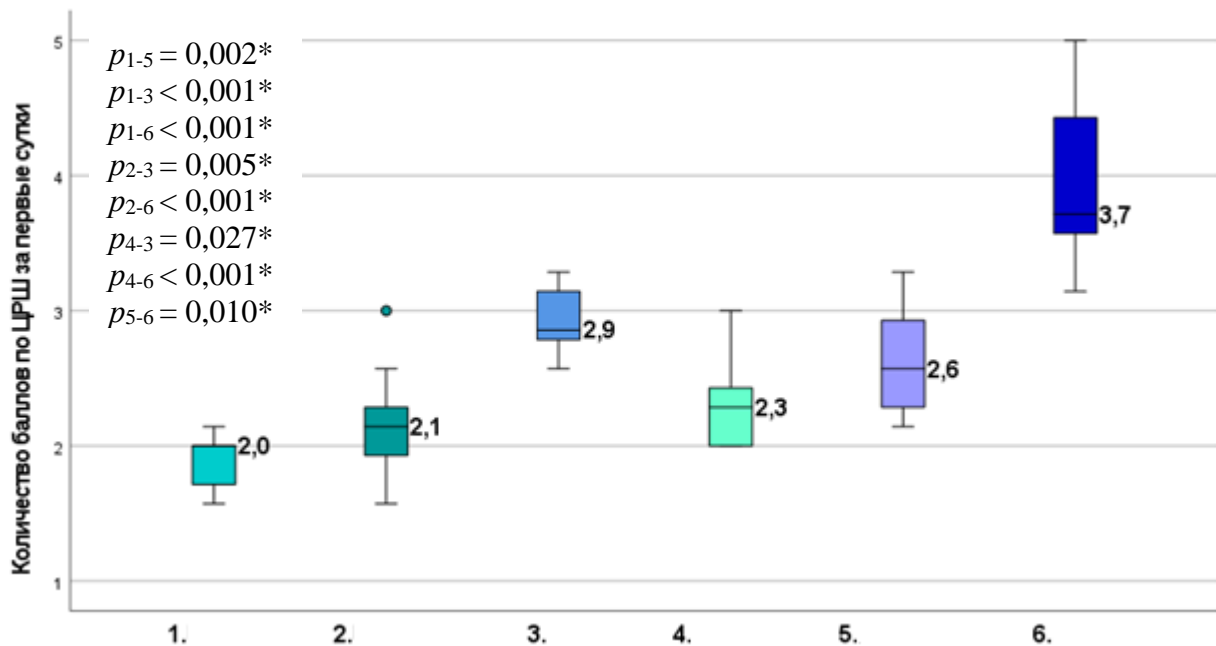


Рисунок 36 – Сравнительная оценка интенсивности боли по ЦРШ среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от вида обезболивания

Максимальная интенсивность боли в покое также отмечалась в группе женщин с низким болевым порогом, которым вводили 0,9% раствор NaCl, и она была существенно выше в сравнении со всеми остальными группами, за исключением группы женщин с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в меньшей дозе. В группе женщин с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг, интенсивность боли в покое была наименьшей и статистически значимо более низкой в сравнении с группой контроля среди женщин с нормальным болевым порогом ( $p = 0,027$ ), а также ниже в сравнении с женщинами с низким болевым порогом, которым вводили кетамин

в дозе 0,25 мг/кг ( $p = 0,005$ ). Полученное распределение представлено на рисунке 37.

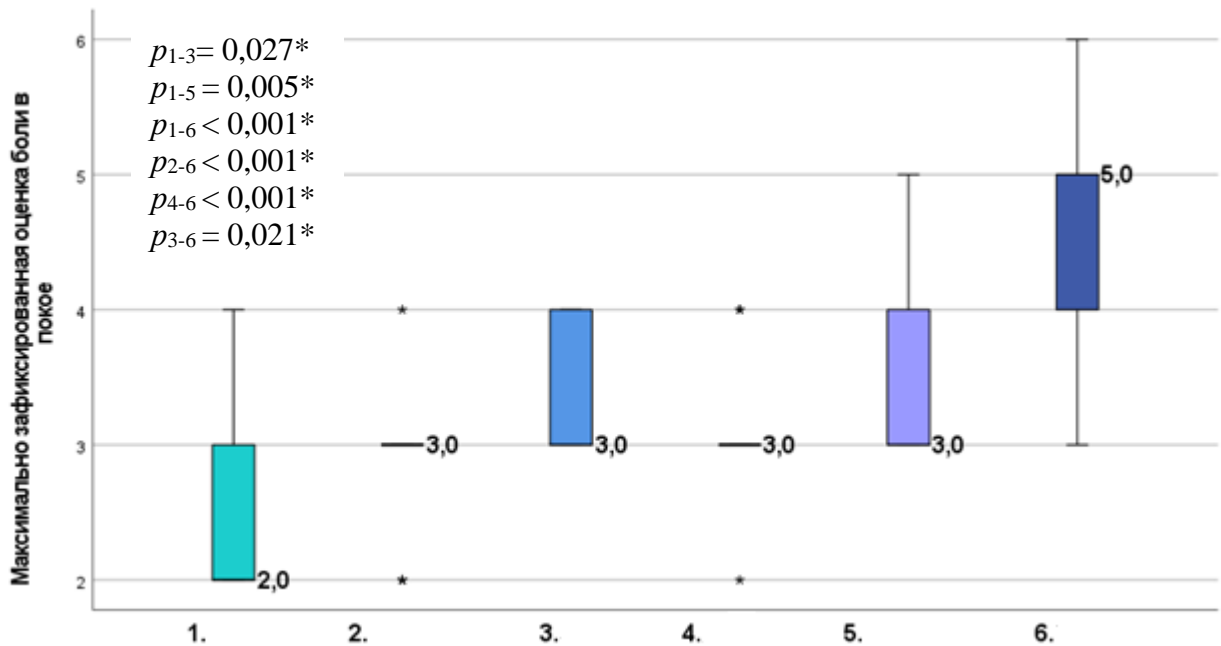


Рисунок 37 – Сравнительная оценка интенсивности боли в покое среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от вида обезболивания

Интенсивность боли при активизации также была максимально выражена в группе контроля среди женщин с низким болевым порогом и отличалась достоверно более низким уровнем в сравнении со всеми остальными группами пациенток. В то же время минимальное количество баллов набрали женщины с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг, интенсивность боли в данной группе была статистически значимо менее выраженной в сравнении с группой контроля среди женщин с нормальным болевым порогом ( $p = 0,006$ ), а также в сравнении с группой женщин с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в наименьшей дозе ( $p = 0,030$ ). В группе пациенток с низким болевым порогом кетамин снижал риск возникновения высокоинтенсивной послеоперационной боли на 36,6%. Полученные данные отображены на рисунке 38.

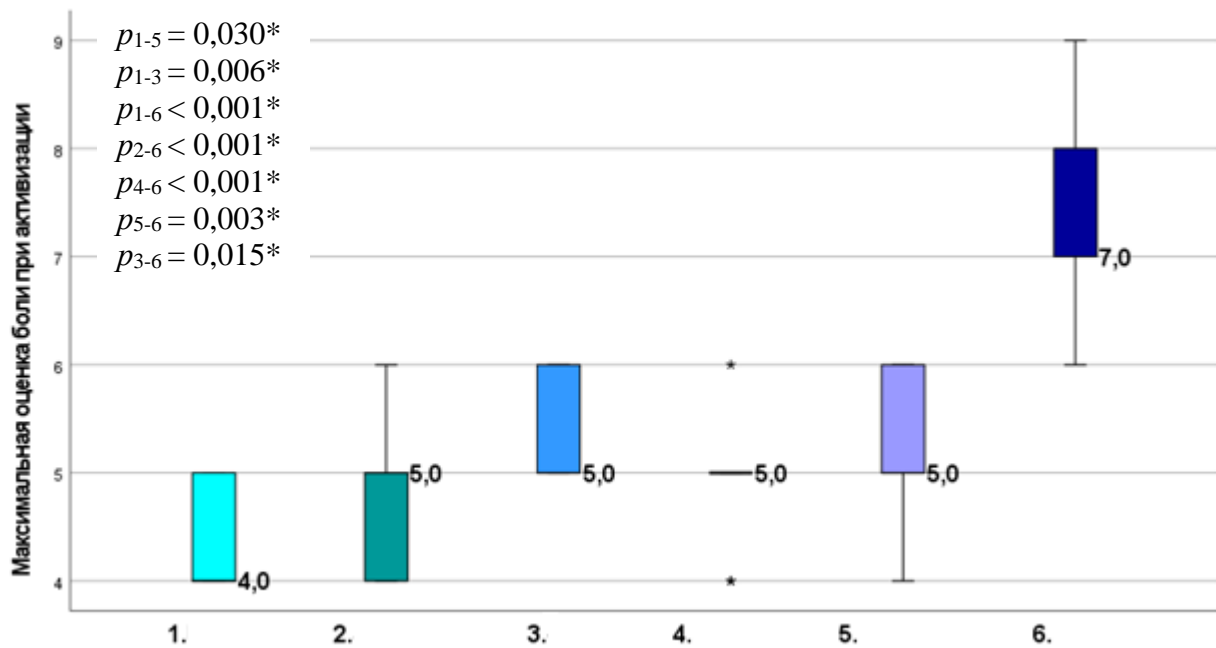


Рисунок 38 – Сравнительная оценка интенсивности боли при активизации среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от вида обезболивания

Полученные результаты также подтверждаются тем, что наименьшее время до первого запроса на обезболивание составило 120,0 мин ( $Q1 = 120,0$ ;  $Q3 = 120,0$ ) после оперативного родоразрешения и было отмечено в группе контроля среди пациенток с низким болевым порогом. Данный показатель был достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), чем в остальных группах пациенток, за исключением группы контроля среди женщин с нормальным болевым порогом, у которых время до первого запроса на обезболивание составило 130,0 мин ( $Q1 = 130,0$ ;  $Q3 = 140,0$ ) и было достоверно ниже в сравнении с группой женщин с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 и 0,25 мг/кг, а также в сравнении с группой женщин с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг. Полученные результаты представлены на рисунке 39.

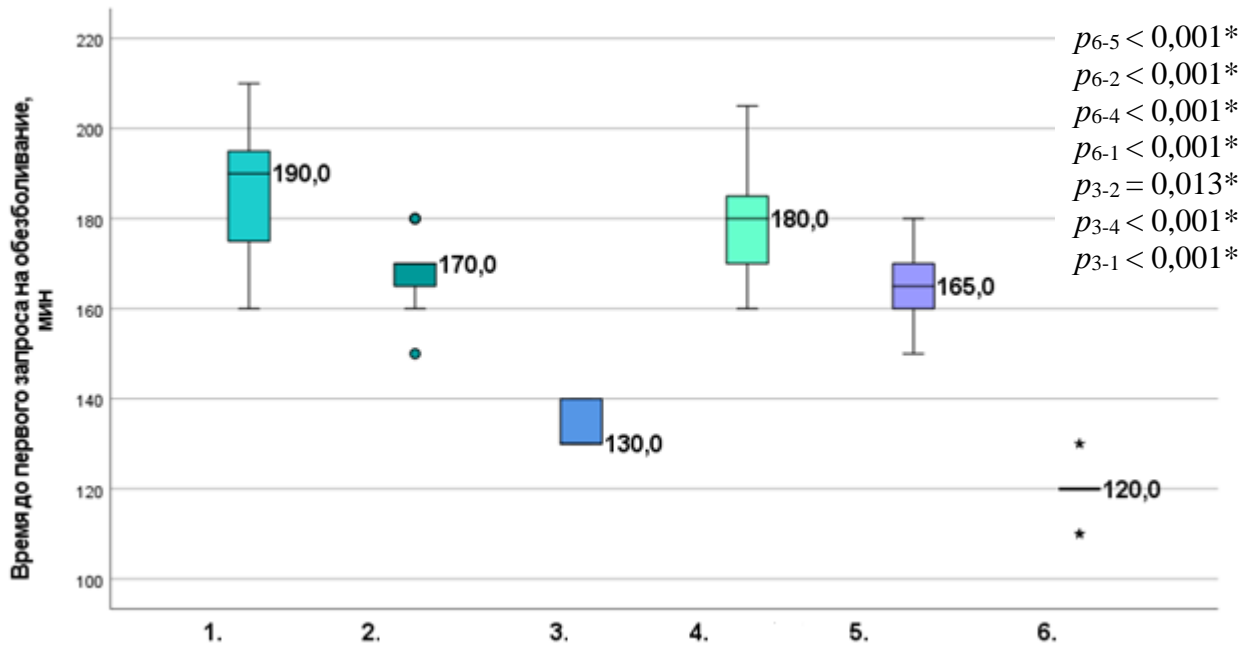


Рисунок 39 – Сравнительная оценка времени до первого запроса на обезболивание среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от вида анестезии

В то же время наибольшая общая доза трамадола, составившая 300,0 мг ( $Q1 = 300,0$ ;  $Q3 = 400,0$ ), была в группе женщин с низким болевым порогом, которым вводили 0,9% раствор NaCl, и она отличалась статистически значимо более низкими цифрами в сравнении со всеми остальными группами пациенток, за исключением группы женщин с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг. Наименьшая доза трамадола – 100 мг ( $Q1 = 0$ ;  $Q3 = 100,0$ ) – была введена женщинам с нормальным болевым порогом, обезболенным кетамином в дозе 0,5 мг/кг. Данный показатель отличался статистически значимо более низкими цифрами в сравнении с группой женщин с низким болевым порогом, которым вводили кетамин как в дозе 0,5, так и в дозе 0,25 мг/кг, а также в сравнении с женщинами с нормальным болевым порогом, которым вводили 0,9% раствор NaCl. Статистически значимые различия ( $p = 0,014$ ) отмечались в группах с нормальным и низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг. Полученное распределение представлено на рисунке 40.

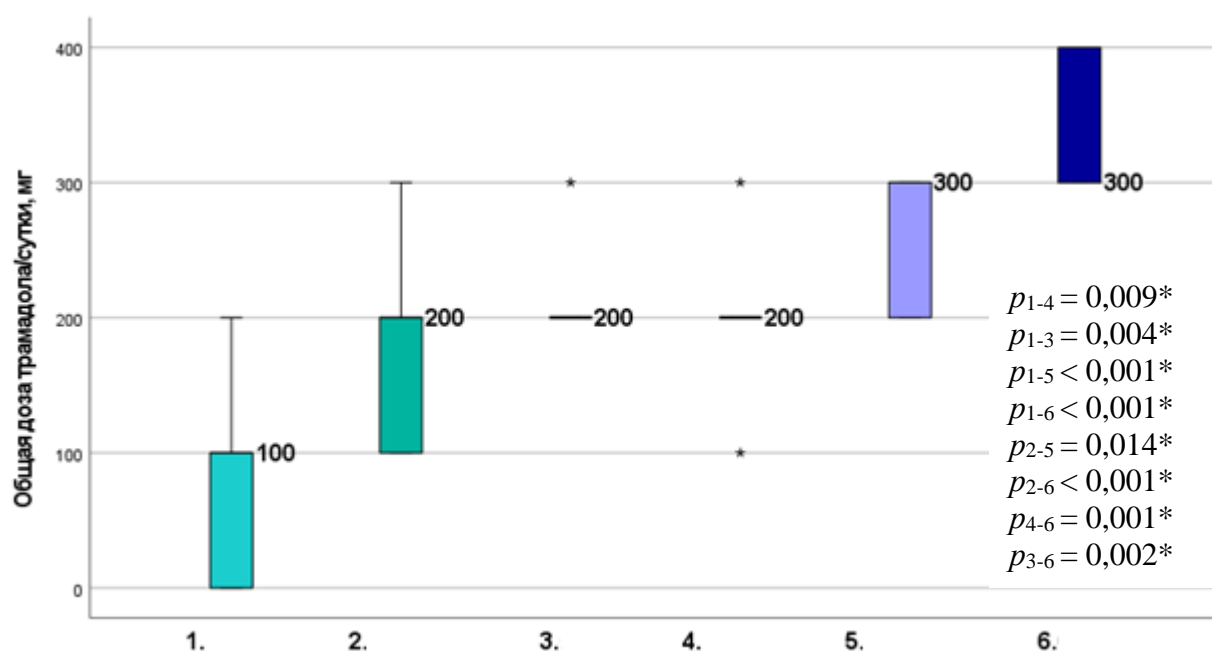


Рисунок 40 – Сравнительная оценка общей дозы трамадола, введенной в течение первых суток, среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от вида анестезии

При оценке числа запросов на обезболивание в течение первых суток была отмечена наибольшая частота в группе контроля среди пациенток с низким болевым порогом. Данный показатель был существенно ниже по сравнению со всеми остальными группами пациенток, за исключением женщин с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг. В последней из перечисленных групп число запросов на обезболивание было достоверно выше по сравнению с женщинами с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин как в дозе 0,5 мг/кг, так и в дозе 0,25 мг/кг. В группе пациенток с нормальным болевым порогом число запросов на обезболивание было статистически значимо меньшим в сравнении с группой контроля среди женщин с нормальным болевым порогом, а также в сравнении с женщинами с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг. Полученные результаты представлены на рисунке 41.

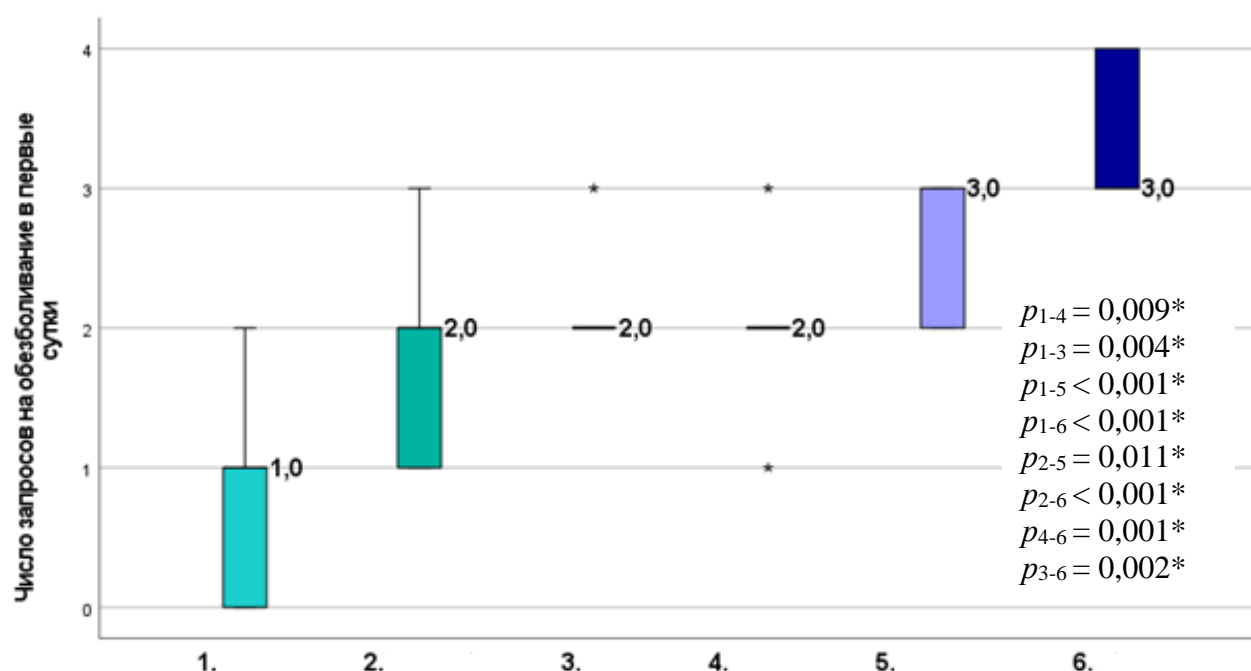


Рисунок 41 – Сравнительная оценка числа запросов на обезболивание в течение первых суток среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от вида анестезии

При оценке почасовой динамики боли среди всех групп женщин было отмечено постепенное нарастание интенсивности боли с пикообразным ее скачком спустя 6 ч после КС, после чего происходило резкое снижение интенсивности боли к 9-часовому интервалу с продолжением постепенного снижения к 72 ч. При этом наименьшая интенсивность боли на протяжении всего периода наблюдения отмечалась в группе женщин с нормальным болевым порогом, получавшим кетамин в дозе 0,5 мг/кг, наибольшая – в группе контроля среди женщин с низким болевым порогом. Полученная динамика отображена на рисунке 42.

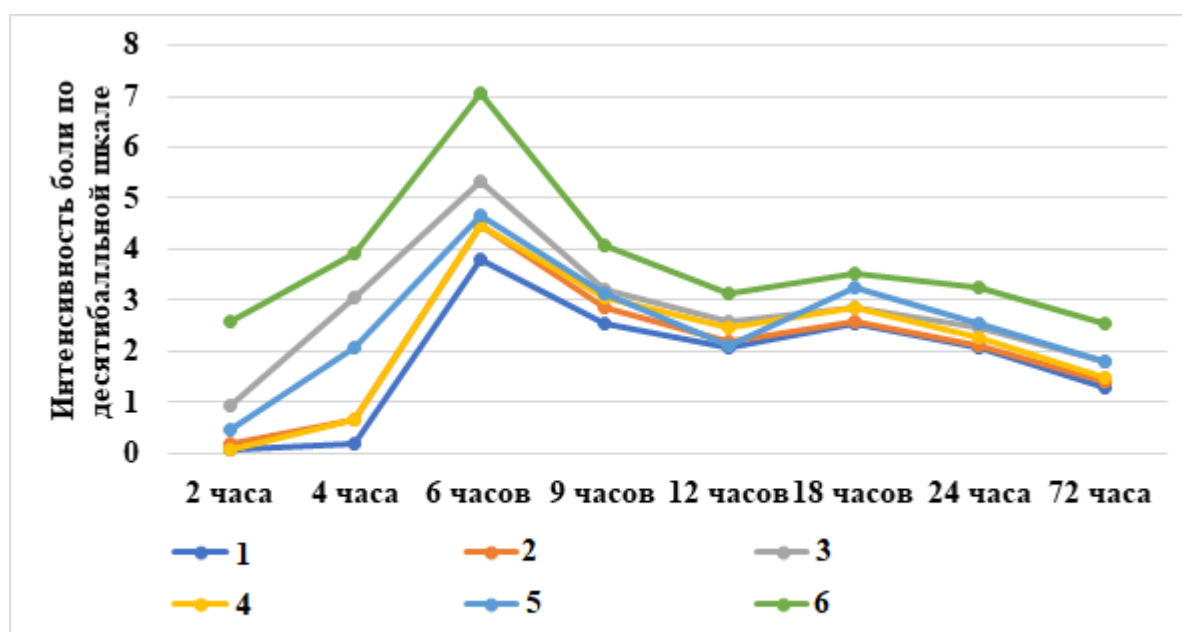


Рисунок 42 – Почасовая динамика боли по десятибалльной шкале в зависимости от характера обезболивания среди женщин с нормальным и низким болевым порогом

### 3.3.3 Оценка удовлетворенности обезболиванием среди пациенток в разных подгруппах

В ходе исследования проводилась сравнительная оценка удовлетворенности анестезиологическим пособием и обезболиванием, которая определялась по десятибалльной шкале спустя 24 ч от времени оперативного вмешательства. При оценке удовлетворенности анестезиологическим пособием медиана в контрольной группе пациенток с низким болевым порогом составила 7,0 балла ( $Q1 = 6,0$ ;  $Q3 = 8,0$ ) и была достоверно ниже ( $p = 0,016$ ), чем в группах пациенток с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин как в дозировке 0,5 мг/кг (9,0 балла ( $Q1 = 7,5$ ;  $Q3 = 10,0$ )), так и в дозировке 0,25 мг/кг (9,0 балла ( $Q1 = 8,0$ ;  $Q3 = 10,0$ )).

При оценке удовлетворенности обезболиванием через 24 ч после КС в контрольной группе пациенток с низким болевым порогом медиана составила 6,0 балла ( $Q1 = 5,0$ ;  $Q3 = 7,0$ ) и по результатам попарных сравнений была

достоверно ниже ( $p < 0,001$ ), чем во всех остальных пяти группах пациенток. Полученные результаты представлены в таблице 11.

Таблица 11 – Сравнительная оценка удовлетворенности анестезиологическим пособием и обезболиванием по десятибалльной шкале среди пациенток с низким и нормальным болевым порогом в зависимости от характера обезболивания

Признак	Группа						$p$
	1 (n = 15)	2 (n = 15)	3 (n = 15)	4 (n = 15)	5 (n = 15)	6 (n = 15)	
Удовлетворенность анестезиологическим пособием через 24 ч (баллы от 1 до 10)	9,0 (7,5–10,0)	9,0 (8,0–10,0)	8,0 (7,0–9,0)	9,0 (7,0–9,5)	9,0 (8,0–9,0)	7,0 (6,0–8,0)	0,016* $p_{6-1} = 0,047^*$ $p_{6-2} = 0,020^*$
Удовлетворенность обезболиванием через 24 ч (баллы от 1 до 10)	8,0 (8,0–8,0)	7,0 (7,0–7,0)	7,0 (7,0–7,5)	8,0 (7,5–8,0)	7,0 (7,0–8,0)	6,0 (5,0–7,0)	< 0,001* $p_{6-2} = 0,035^*$ $p_{6-3} = 0,035^*$ $p_{6-5} = 0,013^*$ $p_{6-4} < 0,001^*$ $p_{6-1} < 0,001^*$
Примечание: * – различия показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).							

### 3.3.4 Оценка частоты побочных эффектов и нежелательных явлений среди подгрупп пациенток

Проводили сравнительную оценку частоты побочных эффектов и НЯ, таких как интраоперационные гипотензия, тошнота или рвота (ИОТР), а также послеоперационные галлюцинации, чувство искаженной реальности, беспокойство, головокружение, нарушение зрения, дрожь или озноб, головная боль, амнезия и бэби-блюз, среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от характера обезболивания.

Частота интраоперационной гипотензии в группе контроля как среди женщин с нормальным, так и низким порогом болевой чувствительности была наибольшей и составила 53,3% (по 8 пациенток) в обеих группах, что было

достоверно чаще ( $p = 0,020$ ) в сравнении с группой женщин с нормальным порогом болевой чувствительности, которым вводили кетамин в дозах 0,5 и 0,25 мг/кг. Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ( $V = 0,433$ ). Полученные данные отображены на рисунке 43.

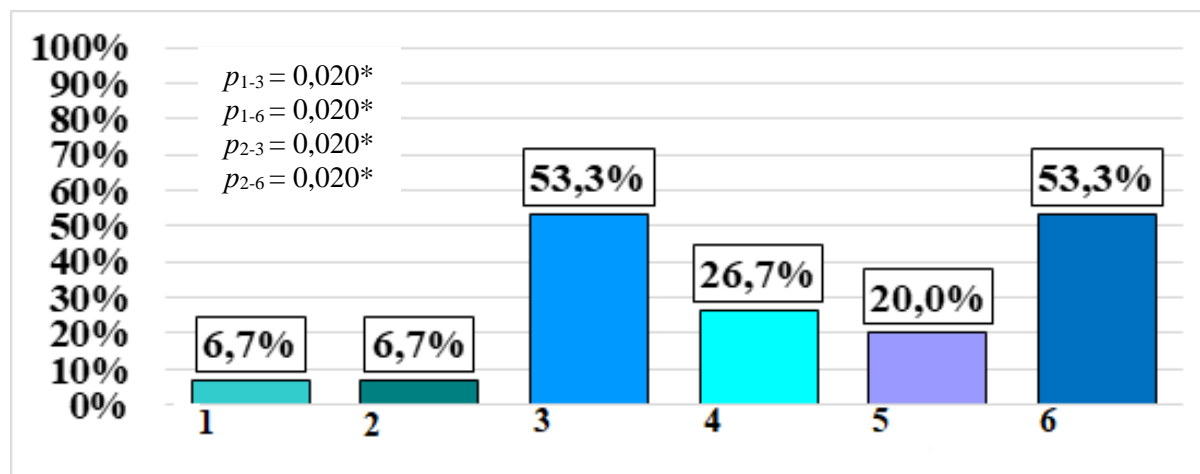


Рисунок 43 – Частота интраоперационной гипотонии среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от вида обезболивания

При сравнении частоты ИОТР также были выявлены статистически значимые различия ( $p = 0,020$ ). Полученные результаты распределились следующим образом: в группе пациенток с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг, частота данного НЯ составила 6,7% (1 пациентка); в группе женщин с нормальным болевым порогом, которым вводили 0,9% раствор NaCl – 13,3% (2 пациентки); в группе женщин с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг – 26,7% (4 пациентки), в группе женщин с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг – 20,0% (3 пациентки); наибольшая частота наблюдалась в группе женщин с низким болевым порогом, которым вводили 0,9% раствор NaCl, и составила 46,7% (7 женщин). В группе женщин с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг, ИОТР отмечено не было. Между сопоставляемыми признаками отмечалась связь средней силы ( $V = 0,386$ ). Полученные результаты представлены на рисунке 44.

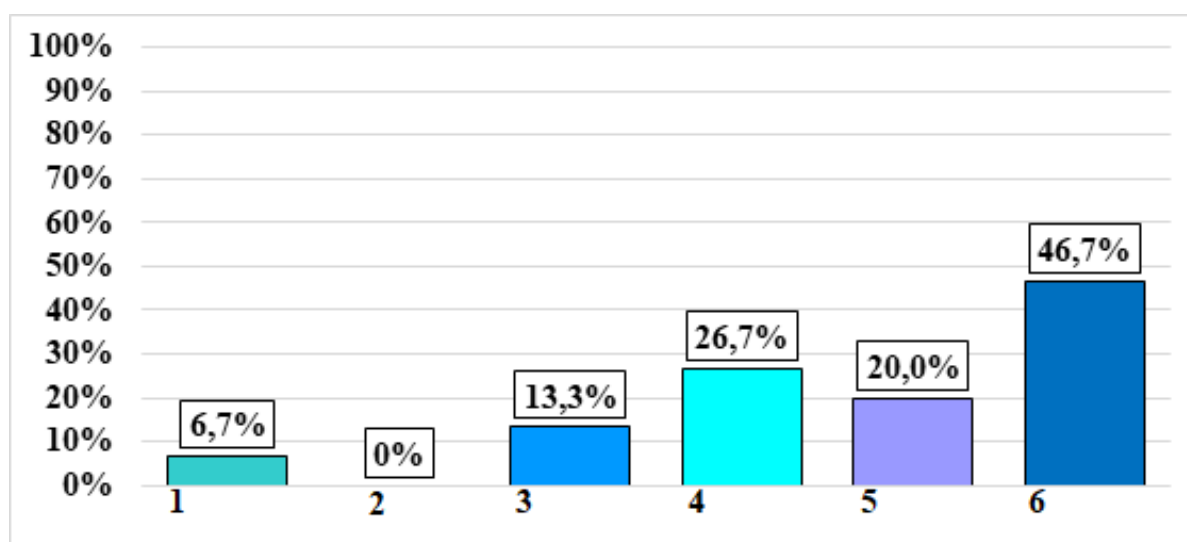


Рисунок 44 – Частота интраоперационной тошноты/рвоты среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от вида обезболивания

При оценке частоты возникновения чувства искаженной реальности также были установлены статистически значимые различия ( $p = 0,003$ ). Чаще всего данное НЯ наблюдалось в группе пациенток с нормальным и низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг – у 40,0% (6 пациенток) и 33,3% (5 пациенток) соответственно; несколько реже в группе женщин с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг – 13,3% (2 пациентки); наименьшая частота наблюдалась в группе контроля среди пациенток с нормальным болевым порогом – в 6,7% (1 пациентка).

В группе женщин с низким болевым порогом, которым вводились кетамин в дозе 0,25 мг/кг и 0,9% раствор NaCl, чувство искаженной реальности не встречалось вовсе. Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ( $p = 0,434$ ). Полученные данные представлены на рисунке 45.

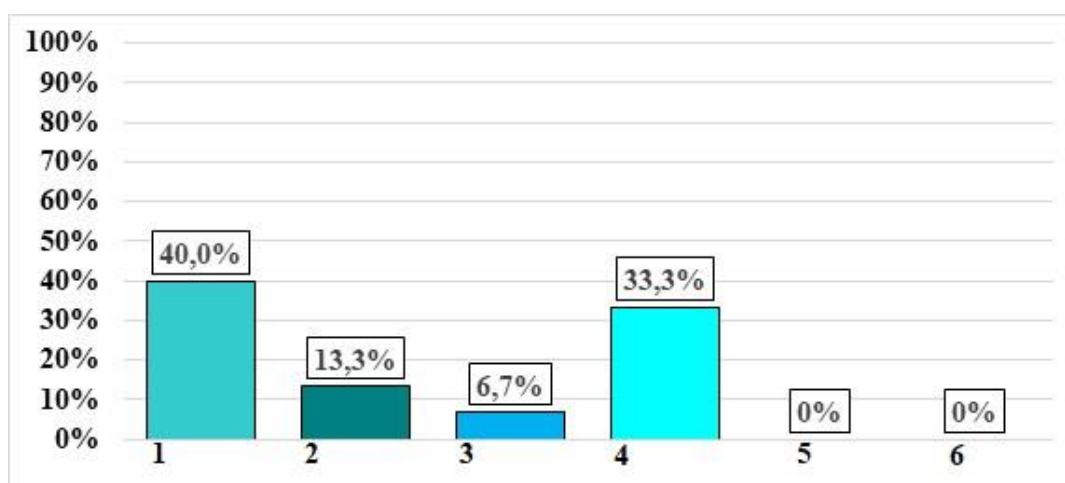


Рисунок 45 – Частота возникновения чувства искаженной реальности среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от вида обезболивания

Нарушение зрения достоверно чаще ( $p = 0,009$ ) наблюдалось в группе женщин с нормальным и низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг, и в обоих случаях встречалось у 26,7% (по 4 пациентки), в группе женщин с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг частота данного явления составила 6,7% (1 пациентка). Среди женщин группы контроля с нормальным и низким болевым порогом, а также среди женщин с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг, нарушение зрения не наблюдалось. Между сопоставляемыми признаками отмечалась относительно сильная связь ( $V = 0,401$ ). Полученные результаты отображены на рисунке 46.

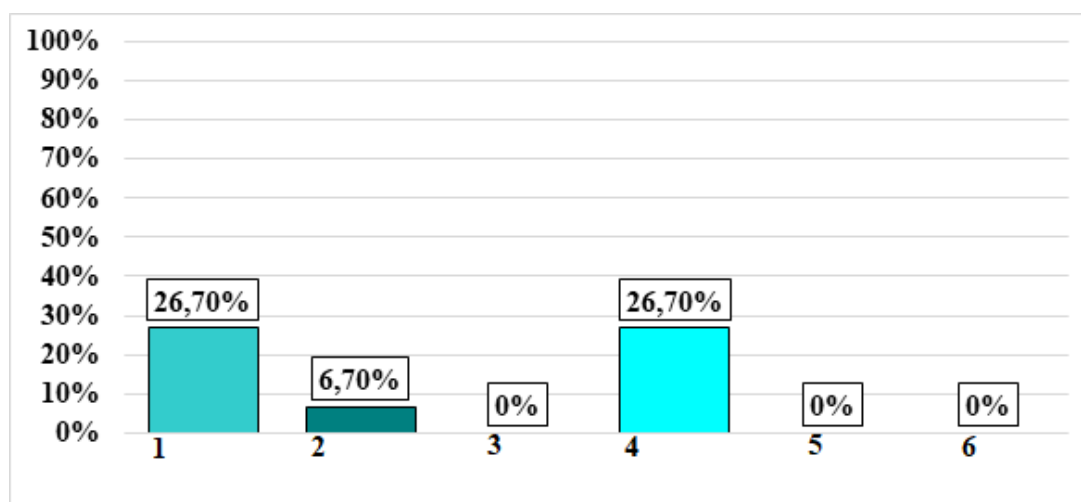


Рисунок 46 – Частота возникновения нарушений зрения среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от вида обезболивания

Озноб, напротив, достоверно чаще ( $p = 0,029$ ) наблюдали в группе контроля среди женщин с нормальным и низким болевым порогом, у которых встречался у 40,0% рожениц (6 пациенток); несколько реже – в группе женщин с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг – у 26,7% (4 пациентки); по 6,7% (по 1 женщине) отмечали возникновение озноба в группах, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг как среди пациенток с нормальным, так и низким болевым порогом, а также в группе женщин с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг. Между сопоставляемыми признаками отмечали связь средней силы ( $V = 0,370$ ). Полученное распределение отображено на рисунке 47.

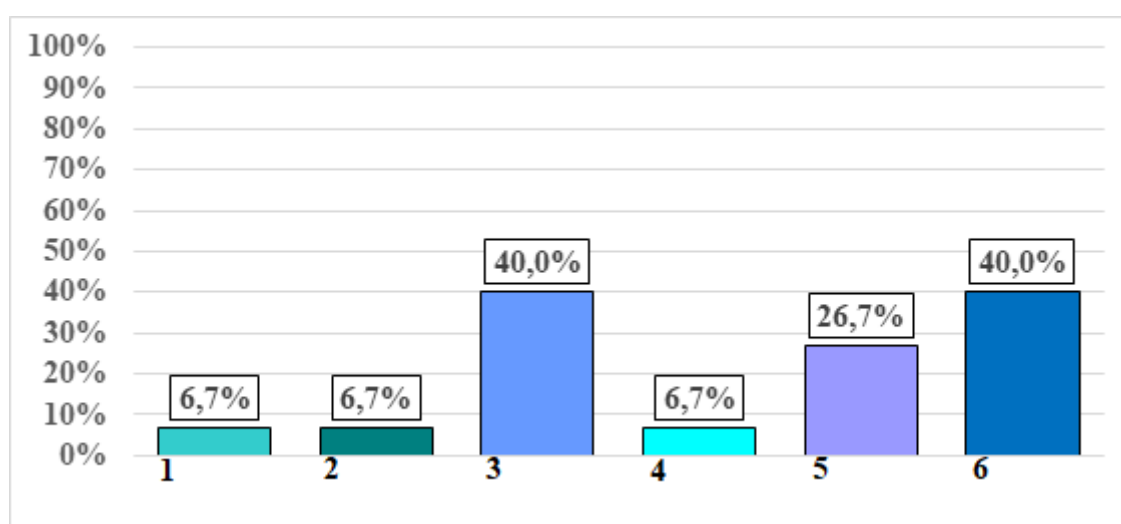


Рисунок 47 – Частота возникновения озноба среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от вида обезболивания

Частота амнезии среди женщин с нормальным и низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг, составила 13,3% (2 пациентки) в обеих группах и была статистически значимо выше ( $p = 0,047$ ), чем в остальных группах, где данное явление отсутствовало. Между сопоставляемыми признаками отмечалась связь средней силы ( $V = 0,353$ ). Полученные результаты представлены на рисунке 48.

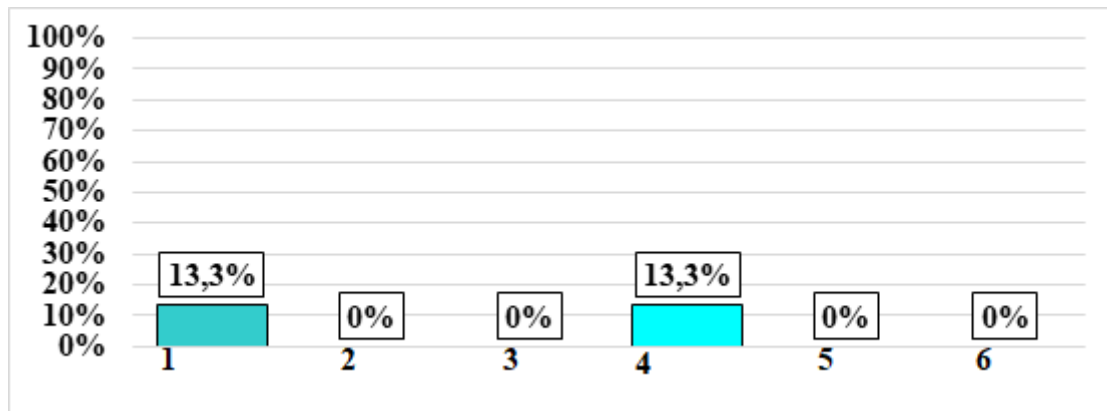


Рисунок 48 – Частота возникновения амнезии среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от вида обезболивания

Все группы женщин были сопоставимы по частоте возникновения таких НЯ, как галлюцинации ( $p = 1,0$ ), беспокойство ( $p = 0,157$ ), головокружение ( $p = 0,079$ ) и головные боли ( $p = 1,0$ ). Головные боли отсутствовали среди всех исследуемых женщин. Полученные результаты сведены в таблицу 12.

Таблица 12 – Частота возникновения нежелательных явлений, по которым не выявлено статистически значимых различий среди всех групп пациенток

Признак	Группа						$p$	V
	1 (n = 15)	2 (n = 15)	3 (n = 15)	4 (n = 15)	5 (n = 15)	6 (n = 15)		
Галлюцинации (1–1,1%)	1 (6,7%)	0	0	0	0	0	1,0	0,237
Беспокойство (2–2,2%)	0	0	0	0	0	2 (13,3%)	0,157	0,337
Головокружение (9–10,0%)	3 (20,0%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	4 (26,7%)	0	0	0,079	0,333
Наличие эпизодов гипертензии (0)	0	0	0	0	0	0	–	–
Головная боль (4–4,4%)	1 (6,7%)	1 (6,7%)	0	1 (6,7%)	0	1 (6,7%)	1,0	0,152

Таким образом, можно выделить, что в группах контроля среди женщин с низким и нормальным болевым порогом чаще наблюдалось возникновение интраоперационной гипотонии, тошноты и рвоты и озноба, а в группах женщин, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг, чаще встречались чувство искаженной реальности и нарушение зрения. Возникновение тошноты чаще отмечали в группе контроля среди женщин с низким болевым порогом.

### 3.3.5 Оценка психоэмоциональных характеристик пациенток

В ходе исследования нами была проведена сравнительная оценка женщин с нормальным и низким болевым порогом по психоэмоциональным характеристикам в зависимости от вида обезболивания.

При оценке качества сна через 72 ч после КС были выявлены статистически значимые различия между всеми группами пациенток ( $p < 0,001$ ). При попарных сравнениях было установлено, что количество баллов в группе контроля среди женщин с низким болевым порогом составило 3,0 ( $Q_1 = 3,0$ ;  $Q_3 = 4,0$ ) и было существенно ниже, чем в группе женщин, которым вводили кетамин, как в дозе 0,5 мг/кг ( $p < 0,001$ ), так и в дозе 0,25 мг/кг ( $p = 0,009$ ), а также достоверно ниже в сравнении с группой женщин с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг.

При оценке усталости через 72 ч после КС, оцененной по десятибалльной шкале, также были получены статистически значимые различия ( $p = 0,009$ ). Количество баллов в группе женщин с низким болевым порогом, которым вводили 0,9% NaCl, составило 6,0 ( $Q_1 = 5,5$ ;  $Q_3 = 7,5$ ) и было статистически значимо выше ( $p = 0,005$ ) в сравнении с группой пациенток с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг, оценившим уровень усталости на 5,0 балла ( $Q_1 = 4,0$ ;  $Q_3 = 5,0$ ).

Оценивалось также желание взаимодействовать с окружающими – по десятибалльной шкале. По данному показателю были установлены статистически

значимые различия между всеми группами пациенток ( $p = 0,009$ ). Наименьшая готовность к коммуникации была выявлена в контрольной группе женщин с низким болевым порогом, у которых данный показатель был достоверно ниже ( $p = 0,011$ ) в сравнении с группой женщин с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг.

При оценке способности к концентрации также были выявлены статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Наименьший уровень отмечался в группе женщин с низким болевым порогом, которым вводили 0,9% NaCl, и был достоверно ниже в сравнении со всеми остальными группами пациенток, за исключением группы контроля среди женщин с нормальным болевым порогом.

По уровню активности, оцененному по десятибалльной шкале, все группы пациенток также статистически значимо различались между собой ( $p < 0,001$ ). При проведении апостериорных сравнений статистически значимые различия были выявлены между группой контроля среди женщин с низким болевым порогом и всеми группами женщин с нормальным болевым порогом, а также с группой женщин с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг. Уровень активности был также статистически значимо более высоким в группе женщин с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг, в сравнении с женщинами с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в аналогичной дозе, а также в сравнении с группой контроля среди женщин с нормальным болевым порогом.

Полученные результаты сгруппированы в таблице 13.

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	
IQR	4,0–5,0	4,0–6,0	4,5–6,5	5,0–6,0	4,0–5,0	6,0
Min–Max	3,0–6,0	3,0–8,0	4,0–8,0	3,0–6,0	4,0–6,0	5,5–7,5
						4,0 = 9,0 $p_1 = 0,005$
Желание коммуницировать						
Me	5,0	5,0	5,0	5,0	5,0	
IQR	4,0–5,0	4,0–6,0	3,5–5,0	5,0–5,5	4,5–5,5	4,0
Min–Max	4,0–6,0	3,0–7,0	3,0–6,0	5,0–7,0	4,0–6,0	3,0–5,0
						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.						

По частоте возникновения бэби-блюза все 6 групп пациенток были сопоставимы ( $p = 0,184$ ). Полученные данные представлены в таблице 14.

Таблица 14. Сравнительная оценка частоты бэби-блюза среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от вида обезболивания

Признак	Группа						$p$	V
	1 (n = 15)	2 (n = 15)	3 (n = 15)	4 (n = 15)	5 (n = 15)	6 (n = 15)		
Бэби-блюз (22 – 24,4%)	3 (20,0%)	6 (40,0%)	4 (26,7%)	1 (6,7%)	2 (13,3%)	6 (40,0%)	0,184	0,293

При оценке уровня тревоги и депрессии по HADS при первичном осмотре, а также спустя 72 ч все шесть групп пациенток были сопоставимы. Полученные результаты сгруппированы в таблицу 15.

Таблица 15. Сравнительная оценка выраженности тревоги и депрессии, оцененной по HADS среди женщин с низким и нормальным болевым порогом в зависимости от вида обезболивания

Признак	Группа						$p$
	1 (n = 15)	2 (n = 15)	3 (n = 15)	4 (n = 15)	5 (n = 15)	6 (n = 15)	
Уровень тревоги при первичном осмотре, балл	8,0 (4,5–12,5)	7,0 (7,0–10,0)	8,0 (4,0–9,0)	8,0 (7,0–10,5)	9,0 (7,5–9,5)	9,0 (8,0–11,0)	0,459
Уровень депрессии при первичном осмотре, балл	3,0 (2,5–7,0)	4,0 (0,5–8,5)	3,0 (2,5–4,5)	4,0 (2,0–5,0)	4,0 (3,0–5,0)	4,0 (2,0–6,5)	0,995
Уровень тревоги через 72 ч, балл	5,0 (3,5–6,5)	5,0 (4,5–6,0)	5,0 (2,5–6,5)	6,0 (5,0–7,5)	7,0 (5,0–8,0)	7,0 (5,0–8,0)	0,110
Уровень депрессии через 72 ч, балл	1,0 (0–3,5)	3,0 (0–7,5)	2,0 (0–6,5)	2,0 (1,0–2,5)	2,0 (1,5–2,5)	3,0 (0,5–8,0)	0,762

Проводили также оценку динамики выраженности тревоги при поступлении и спустя 72 ч после КС во всех шести группах пациенток. В соответствии с полученными данными было отмечено статистически значимое снижение данного показателя во всех исследуемых группах. Полученные результаты представлены в таблице 16.

Таблица 16. Динамика выраженности тревоги при поступлении и спустя 72 ч после КС среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от вида обезболивания

Группа	Этапы наблюдения		<i>p</i>
	1_HADS_A – баллы HADS тревога первичный осмотр	2_HADS_A – баллы HADS тревога через 72 ч	
1	8,0 (4,5–12,5)	5,0 (3,5–6,5)	0,007*
2	8,0 ± 2,78 (95% ДИ 6,46– 9,54)	5,2 ± 1,7 (95% ДИ 4,26– 6,14)	< 0,001*
3	8,0 (4,0–9,0)	5,0 (2,5–6,5)	< 0,001*
4	8,53 ± 3,54 (95% ДИ 6,57– 10,5)	6,13 ± 2,36 (95% ДИ 4,83– 7,44)	< 0,001*
5	9,0 (7,5–9,5)	7,0 (5,0–8,0)	< 0,001*
6	9,27 ± 2,52 (95% ДИ 7,87– 10,66)	6,73 ± 2,19 (95% ДИ 5,52– 7,94)	0,002*
* – изменения показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).			

Полученные данные сгруппированы в таблице 17.

Таблица 17 – Динамика выраженности депрессии при поступлении и спустя 72 ч после кесарева сечения среди женщин с нормальным и низким болевым порогом в зависимости от вида обезболивания

Группа	Этапы наблюдения		<i>p</i>
	1_HADS_D – баллы HADS депрессия первичный осмотр	2_HADS_D – баллы HADS депрессия через 72 ч	
1	3,0 (2,5–7,0)	1,0 (0–3,5)	0,003*
2	4,0 (0,5–8,5)	3,0 (0–7,5)	0,102
3	3,0 (2,5–4,5)	0 (2,0–6,5)	0,081
4	4,0 (2,0–5,0)	2,0 (1,0–2,5)	0,006*
5	4,0 (3,0–5,0)	2,0 (1,5–2,5)	0,002*
6	4,0 (2,0–6,5)	3,0 (0,5–8,0)	0,239
* – изменения показателей статистически значимы ( $p < 0,05$ ).			

### 3.4 Алгоритм периоперационного обследования и обезболивания с учетом болевого порога

Результаты проведенного исследования позволили разработать алгоритм прогнозирования и коррекции ожидаемого болевого синдрома после операции КС на основе предоперационного определения порога боли (рисунок 49).

На основании предложенного алгоритма разработано и запатентовано приложение, включающее онлайн-калькулятор для расчета риска возникновения интенсивной боли и алгоритм выбора анестезиологической тактики, которое позволило облегчить работу врача, тем самым популяризировать новый метод (Патент РФ № 2024666780 от 17.07.2024. Бюл. № 7).

Интерфейс приложения изображен на рисунках 50 и 51.

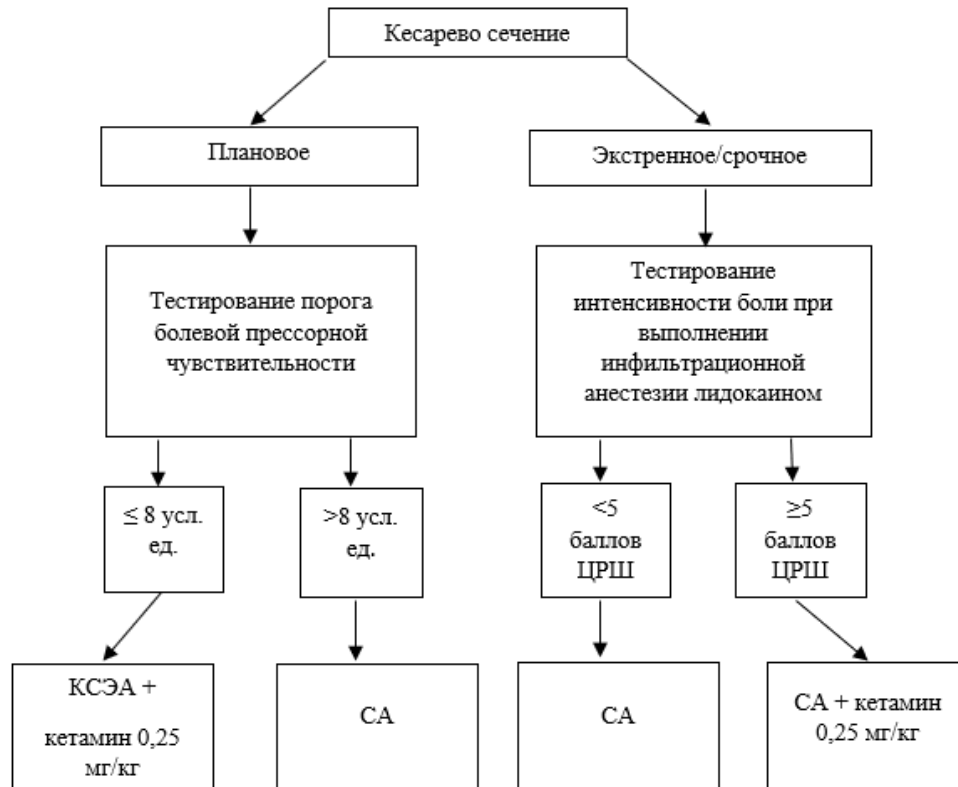


Рисунок 49 – Алгоритм выбора анестезиологического обеспечения в зависимости от болевого порога пациентки

Streamlit

### Вероятность высокоинтенсивной послеоперационной боли

📺📺📺 Одна из пяти пациенток, перенесших кесарево сечение, будет испытывать высокоинтенсивную боль после операции кесарево сечение. Прогнозирование интенсивности послеоперационной боли возможно при использовании двух простых и доступных методов:

1 2 3

1 Оценке порога боли при давлении (подробнее) ▾

2 Оценке интенсивности боли при выполнении инфильтрационной анестезии лидокаином (подробнее) ▾

Выполните тестирование порога боли и рассчитайте риск высокоинтенсивной послеоперационной боли.

? Рассчитать

Рисунок 50 – Интерфейс приложения для расчета вероятности интенсивной послеоперационной боли

Streamlit

Доза кетамина: 5% - 0.36 ml, 18.0 mg

## Расчет дозы кетамина

Расчитать дозировку кетамина

Вес пациента  
72 - +

Расчитать дозу

Рисунок 51 – Интерфейс приложения для расчета вероятности интенсивной боли (расчет дозы кетамина)

На предложенный алгоритм получена приоритетная справка патента на изобретение. Алгоритм включает два варианта анестезиологического обеспечения операций КС в зависимости от срочности операции.

Первый вариант применяют при условии планового КС и возможности предоперационного осмотра за сутки до операции. Во время предоперационного осмотра за сутки до хирургического вмешательства определяют порог болевой прессорной чувствительности по следующей методике.

Пациентке наносят болевой раздражитель локальным давлением с помощью пластикового шприца объемом 2 мл, поршень которого выставляют на отметку «2». Шприц при этом зажимают между большим и безымянным пальцами руки, подушечкой безымянного пальца герметично закрывая отверстие шприца, далее пациентка сжимает пальцы до появления болевых ощущений. По соответствующей остановке поршня на шкале определяют значение болевого порога. При значении менее или равном 8 усл. ед. проводят КСЭА и однократное внутривенное введение кетамина в дозе 0,25 мг/кг интраоперационно сразу после извлечения плода и пережатия пуповины, при значении более 8 усл. ед. осуществляют СА и послеоперационную анальгезию, включающую введение опиоидов и нестероидных противовоспалительных средств.

Второй вариант способа анестезиологического обеспечения операций КС применяется в ситуации срочного КС и отсутствия времени на предоперационные тестирования порога болевой прессорной чувствительности. Во время инфильтрационной анестезии кожных покровов 2% раствором лидокаина перед выполнением СА дополнительно оценивают болевой порог по ЦРШ. Для этого после пальпации анатомических ориентиров и определения места пункции, соблюдая правила асептики и антисептики, лидокаин вводят внутрикожно в объеме 1 мл с иглой 23G. В ходе анестезии создается папула диаметром приблизительно 0,5 мм по типу «лимонной корочки». Пациентку предупреждают о возможности неприятных ощущений перед анестезией, а сразу по завершении задают вопрос об интенсивности этих ощущений. Фиксируют максимальный болевой порог в ходе выполнения процедуры по 10-балльной ЦРШ. В случае появления во время введения лидокаина болевых ощущений, превышающих 4 балла по ЦРШ, кетамин вводят однократно в дозе 0,25 мг/кг сразу после извлечения плода и пережатия пуповины. При более низкой интенсивности боли – менее 5 баллов по ЦРШ – кетамин в качестве адъюванта не используют.

### **Применение алгоритма выбора анестезиологической тактики в клинической практике**

Описанный нами алгоритм прошел клиническую апробацию в трех родовспомогательных учреждениях Саратовской и Московской областей, получены отчеты о результатах внедрения в клиническую практику отделений анестезиологии и реанимации (таблица 18).

Разработанный алгоритм был апробирован на 755 пациентках, родоразрешенных путем операции КС в условиях нейроаксиальной анестезии в период с 01.09.2024 по 31.12.2024. В плановом порядке оперированы 506 (67%) беременных, в экстренном и срочном порядке – 249 (33%). КСЭА выполнена 70 (9,3%) пациенткам.

Таблица 18 – Результаты внедрения алгоритма в клиническую практику

Параметр	Лечебное учреждение		
	ГБУЗ Московской области «Подольский родильный дом»	ГУЗ «Клинический перинатальный центр Саратовской области»	ГАУЗ «Энгельсская ГKB №1» Перинатальный центр
Период апробаций	01.10.2024 – 31.12.2024	01.10.2024 – 31.12.2024	01.10.2024 – 31.12.2024
Число обследованных, абс.	254	258	243
Число беременных с низким болевым порогом, абс.	40	36	45
Снижение частоты возникновения интенсивной боли, %	36,6	32,4	33,9

Результаты послеоперационного анкетирования показали, что интенсивную боль испытывали 88 (11,7%) родильниц.

За предыдущий период (01.06.2024 по 31.08.2024) в указанных учреждениях всего путем операции КС в условиях нейроаксиальной анестезии родоразрешена 721 пациентка. В этот период интенсивную послеоперационную боль зафиксировали у 129 (17,8%) родильниц.

Таким образом, внедрение разработанного нами алгоритма позволило снизить частоту интенсивной послеоперационной боли после операции КС ( $\geq 7$  баллов ЦРШ) на 34,3% (различия статистически значимы –  $\chi^2 = 10,9$ ;  $p < 0,001$ ).

### ***Клинические примеры***

*Клинический пример 1.* Пациентка К., 29 лет, масса тела 72 кг. Диагноз: роды первые срочные в головном предлежании путем операции КС по поводу симфизита. Операцию выполняли в плановом порядке. За день до хирургического вмешательства был определен порог болевой прессорной чувствительности. Показатель составил 7 усл. ед. Указанный уровень болевого порога был ниже установленных точек отсечения, что позволило отнести пациентку к группе риска по

возникновению интенсивной послеоперационной боли. Пациентке было предложено обезболивание методом КСЭА. Интраоперационно было осуществлено введение 0,25 мг/кг (18 мг) кетамина однократно, внутривенно болюсно.

По окончании операции данная пациентка переведена в ОАР, где в течение первых послеоперационных суток производили оценку интенсивности послеоперационной боли по ЦРШ (таблица 19).

Таблица 19 – Оценка интенсивности послеоперационной боли пациентки К. по ЦРШ, балл

Оценка боли	Период после операции КС, ч						
	2	4	6	9	12	18	24
ЦРШ	1	2	3	2	2	4	3

У пациентки К. с прогнозируемой интенсивной послеоперационной болью применение КСЭА и кетамина в дозе 0,25 мг/кг позволило избежать возникновения интенсивной боли.

*Клинический пример 2.* Пациентка В., 25 лет, масса тела 66 кг. Диагноз: роды первые срочные в головном предлежании путем операции КС по поводу предполагаемого плодово-тазового несоответствия. Операцию выполняли в плановом порядке. За день до операции был определен порог болевой прессорной чувствительности. Показатель составил 8 усл. ед., то есть равен установленной точке отсечения, что позволило отнести пациентку к группе риска по возникновению высокоинтенсивной послеоперационной боли.

По окончании операции пациентка переведена в ОАР, где в течение первых послеоперационных суток родильнице производили оценку интенсивности послеоперационной боли по ЦРШ (таблица 20).

Таблица 20 – Оценка интенсивности послеоперационной боли пациентки В. по ЦРШ, балл

Оценка боли	Период после операции КС, ч						
	2	4	6	9	12	18	24
ЦРШ	4	6	8	5	4	4	4

У пациентки В. с прогнозируемой интенсивной болью на фоне стандартной схемы анестезиологического обеспечения и послеоперационного обезболивания развился интенсивный болевой синдром, требующий повторного применения опиоидов.

*Клинический пример 3.* Пациентка З., 26 лет, масса тела 74 кг. Диагноз: роды первые срочные в головном предлежании путем операции КС по поводу предполагаемого плодово-тазового несоответствия. Операцию выполняли в плановом порядке. За день до операции был определен порог болевой прессорной чувствительности. Показатель составил 9 усл. ед., то есть выше установленных точек отсечения, это свидетельствует о том, что пациентка не относилась к группе риска по возникновению высокоинтенсивной послеоперационной боли. Роженице проведена стандартная схема анестезиологического обеспечения.

По окончании операции пациентка переведена в ОАР, где в течение первых послеоперационных суток родильнице производили оценку интенсивности послеоперационной боли по ЦРШ (таблица 21).

Таблица 21 – Оценка интенсивности послеоперационной боли пациентки З. по ЦРШ, балл

Оценка боли	Период после операции КС, ч						
	2	4	6	9	12	18	24
ЦРШ	1	2	3	3	2	2	2

У пациентки З. без прогнозируемой интенсивной боли на фоне стандартной схемы анестезиологического обеспечения и послеоперационного обезболивания болевой синдром не выходил за рамки допустимых значений (не более 3 баллов по ЦРШ в покое и 4 баллов – по ЦРШ при движении).

*Клинический пример 4.* Пациентка М., 24 года, масса тела 67 кг. Диагноз: роды первые, срочные, в головном предлежании путем экстренной операции КС по поводу высокого прямого стояния стреловидного шва. В операционной определен болевой порог при выполнении инфильтрационной анестезии

лидокаином, показатель составил 4 балла по ЦРШ. Болевой порог при инфильтрации лидокаином был выше установленных точек отсечения, что позволяло отнести пациентку к группе риска по возникновению интенсивной послеоперационной боли. Интраоперационно было осуществлено внутривенное введение кетамина в дозе 0,25 мг/кг однократно после пережатия пуповины.

По окончании операции пациентка переведена в ОАР, где в течение первых послеоперационных суток родильнице производили оценку интенсивности послеоперационной боли по ЦРШ (таблица 22).

Таблица 22 – Оценка интенсивности послеоперационной боли пациентки М. по ЦРШ, балл

<b>Оценка боли</b>	<b>Период после операции КС, ч</b>						
	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>18</b>	<b>24</b>
ЦРШ	1	2	4	3	1	1	2

У пациентки М. с прогнозируемой интенсивной болью на фоне однократного внутривенного введения кетамина в субанестетической дозе 0,25 мг/кг болевой синдром не выходил за рамки допустимых значений (не более 3 баллов по ЦРШ в покое и 4 баллов – по ЦРШ при движении).

*Клинический пример 5.* Пациентка В., 26 лет, масса тела 74 кг. Диагноз: роды вторые срочные в головном предлежании путем экстренной операции КС по поводу клинически узкого таза. В операционной определен болевой порог при выполнении инфильтрационной анестезии лидокаином, показатель составил 5 баллов по ЦРШ. Показатель болевого порога при инфильтрации лидокаином равен установленной точке отсечения, что позволяет отнести пациентку к группе риска по возникновению высокоинтенсивной послеоперационной боли. Пациентке была применена стандартная методика анестезии и послеоперационного обезболивания.

По окончании операции родильница переведена в ОАР, где в течение первых послеоперационных суток пациентке производили оценку интенсивности послеоперационной боли по ЦРШ (таблица 23).

Таблица 23 – Оценка интенсивности послеоперационной боли пациентки В. по ЦРШ, балл

Оценка боли	Период после операции КС, ч						
	2	4	6	9	12	18	24
ЦРШ	2	6	7	4	3	3	2

У пациентки В. с прогнозируемой интенсивной болью на фоне стандартной схемы анестезиологического обеспечения и обезболивания болевой синдром выходил за рамки допустимых значений (более 3 баллов по ЦРШ в покое и 4 баллов – по ЦРШ при движении) и была отмечена интенсивная боль (равная 7 баллам по ЦРШ).

*Клинический пример 6.* Пациентка А., 20 лет, масса тела 72 кг. Диагноз: роды первые срочные в головном предлежании путем экстренной операции КС по поводу высокого прямого стояния стреловидного шва. В операционной определен болевой порог при выполнении инфильтрационной анестезии лидокаином, болевой порог составил 2 балла по ЦРШ. Показатель болевого порога при инфильтрации лидокаином был ниже установленных точек отсечения, это свидетельствует о том, что пациентка не относится к группе риска по возникновению высокоинтенсивной послеоперационной боли. Пациентке проведена стандартная схема анестезиологического-обеспечения.

По окончании операции родильница переведена в ОАР, где в течение первых послеоперационных суток пациентке производили оценку интенсивности послеоперационной боли по ЦРШ (таблица 24).

У пациентки А. без прогнозируемой высокоинтенсивной боли на фоне стандартной схемы анестезиологического обеспечения и послеоперационного обезболивания болевой синдром не выходил за рамки допустимых значений (не более 3 баллов по ЦРШ в покое и 4 баллов – по ЦРШ при движении).

Таблица 24 – Оценка интенсивности послеоперационной боли пациентки А. по ЦРШ, балл

<b>Оценка боли</b>	<b>Период после операции КС, ч</b>						
	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>6</b>	<b>9</b>	<b>12</b>	<b>18</b>	<b>24</b>
ЦРШ	1	2	3	3	2	2	2

Таким образом, проведенное исследование демонстрирует, что разработанный алгоритм позволяет эффективно выявлять пациенток с низким болевым порогом (чувствительность 93,1%, специфичность 83,4%) и улучшать качество обезболивания и послеоперационного восстановления (на 36,6% по сравнению с группой контроля;  $p < 0,001$ ).

## ГЛАВА 4. ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

### 4.1 Обсуждение результатов метаанализа

На основании полученных в результате метаанализа данных было показано, что внутривенное введение субанестетических доз кетамина в периоперационный период КС значительно снижает интенсивность боли в первые 6 ч после операции. Через 120–240 мин после операции разность средней интенсивности боли составила 2,43 балла, средний уровень ниже в группе кетамина  $[-3,69; -1,18]$ . Через 6–8 ч в группе кетамина средняя интенсивность боли была на 1,4 балла ниже  $[-1,71; -1,10]$ , по сравнению с контрольной группой. Через 12 ч анальгетический эффект низких доз кетамина не подтвержден – разность средней интенсивности боли составила 0,60  $[-1,40; 0,21]$ . Не получено убедительных данных, свидетельствующих о различиях в уровне боли между группами кетамина и контроля в период 12–24 ч после КС.

В результате метаанализа было показано, что кетамин в субанестетических дозах значительно снижает в послеоперационный период риск возникновения зуда, не влияет на частоту развития тошноты/рвоты, головной боли. Введение кетамина в субанестетической дозе до извлечения плода не повышает частоту развития асфиксии новорожденного.

Полученные данные согласуются с результатами других крупных исследований, в том числе Кохрейновских обзоров. В обширном Кохрейновском обзоре, выполненном R.F. Bell и коллегами в 2006 году, который включал 37 рандомизированных контролируемых испытаний с участием 2240 человек, перенесших различные хирургические операции (от плановых амбулаторных до гистерэктомий), было установлено, что применение субанестетических доз кетамина снижает потребность в морфине в первые 24 ч после операции [11]. Также было выявлено снижение частоты ПОТР ( $p = 0,001$ ). Побочные эффекты от кетамина оказались незначительными или отсутствующими. В этом обзоре оценивались как внутривенное, так и эпидуральное введение кетамина, причем

препарат применялся как болюсно, так и в виде продленной инфузии, включая использование устройств для контролируемой пациентом анальгезии [11].

В другом Кокрейновском обзоре, опубликованном Е.С. Brinck и соавт. в 2018 году, исследовалось исключительно внутривенное введение низких доз кетамина (болюсно 0,25–1 мг/кг и продленная инфузия 2–5 мкг/кг/мин) [73]. Этот обзор включал 130 исследований с участием 8341 человека. Результаты показали, что применение кетамина снижало послеоперационное потребление опиоидов, а также уровень боли как в состоянии покоя, так и при движении в первые 24 и 48 ч после операции. Авторы отметили, что побочные эффекты со стороны ЦНС в группах кетамина и контроля не различались. Кетамин также уменьшал показатели ПОТР с 27% в группе плацебо до 23% в группе кетамина (RR 0,88; 95% ДИ 0,81–0,96) [73].

Похожие результаты были получены и на популяции пациенток акушерского профиля, например в ранее упомянутом исследовании М. Heesen и соавт. [13,160]. В метаанализ J. Wang и соавт., опубликованном в 2020 году, практически одновременно с нашим, вошли 20 РКИ с участием 1737 пациенток, перенесших КС [160]. Метаанализ показал, что оценка боли в группе, принимавшей кетамин, была меньше, чем в контрольной группе (среднее различие [MD] 1,10; 95% ДИ 1,61–0,59;  $p < 0,0001$ ). Применение кетамина во время КС также привело к снижению потребления морфина по сравнению с контрольной группой (MD 6,11 мг; 95% ДИ 9,93–2,29;  $p = 0,002$ ). Кроме того, первое время, необходимое для обезболивания, было значительно дольше в группе, принимавшей кетамин, чем в контрольной группе (MD 72,48 мин; 95% ДИ 50,85–94,11;  $p < 0,00001$ ) [160].

Вместе с тем необходимо отметить высокую гетерогенность результатов РКИ, вошедших как в наш метаанализ, так и в метаанализы М. Heesen и соавт. и J. Wang и соавт. [13,160]. Ряд исследователей не обнаружили статистически значимых различий в интенсивности боли между пациентками групп кетамина и контроля, что требует дальнейшего изучения.

Обсуждая полученные результаты, важно отметить, что различия в интенсивности боли примерно в 1,5–2,4 балла ВАШ, хотя и являются статистически значимыми, но клиническое значение могут иметь далеко не у всех пациенток. Нашей гипотезой было то, что определенная категория родильниц может потенциально получить большие преимущества от использования кетамина, например те, кто исходно имеет предрасположенность к возникновению высокоинтенсивной боли.

Из-за небольшого количества исследований и неоднородности полученных данных нам не удалось провести метаанализ, касающийся эффективности кетамина в профилактике хронической боли. Однако в двух РКИ, включенных в наш обзор, было показано, что кетамин может снижать уровень боли в поздний послеоперационный период. В частности, одно исследование [129] показало уменьшение уровня боли через 2 нед после операции, а другое [130] – через 6 нед после операции.

В ходе метаанализа не удалось сделать окончательное заключение о влиянии кетамина в субанестетических дозах на частоту возникновения галлюцинаций и нарушения зрения, что требует проведения дальнейших исследований на эту тему.

К ограничениям метаанализа можно отнести относительно небольшое число участников и неоднородность результатов, вошедших в него РКИ.

#### **4.2 Обсуждение прогностических моделей вероятности развития высокоинтенсивной боли**

Наше исследование показало высокую чувствительность и специфичность трех простых предикторов, которые могут быть легко использованы в клинической практике для определения риска высокоинтенсивной боли после КС. Эти предикторы включают: порог боли при давлении, порог переносимости боли и интенсивность боли во время инфльтрационной анестезии лидокаином. Применение всех трех тестов одновременно дало более точные результаты, чем использование каждого теста по отдельности. На основе этих данных мы

разработали оптимальную модель прогнозирования, которая позволяет на предоперационном этапе выявлять пациенток с наибольшей потребностью в анальгетической поддержке в ранний послеоперационный период после КС.

J. Guevara и соавт. предложили практическое определение высокоинтенсивной боли: наличие боли при движении через 24 ч после операции уровнем более 7 см по визуальной аналоговой шкале ВАШ [67]. Мы также использовали это определение в нашем исследовании для унификации данных.

Полученные нами результаты коррелируют с ранее проведенными исследованиями. В исследованиях L. Buhagiar и соавт. доказано взаимосвязь порога боли и переносимости боли при давлении и интенсивности боли после КС [44,55].

Наши данные по эффективности использования интенсивности боли при выполнении инфильтрационной анестезии лидокаином в качестве предиктора послеоперационной боли убедительно согласуются с результатами первого исследования на эту тему [62]. Однако наши показатели чувствительности и специфичности оказались ниже (86,2 и 85,2% соответственно). Анализируя данные последующих исследований, которые дали противоречивые результаты [63], необходимо рассмотреть методику выполнения инфильтрационной анестезии, поскольку подходы могут различаться в различных клиниках.

S. Orbach-Zinger и соавт. вводили 1% лидокаин в объеме 2,5 мл через иглу 25 G [62]. В то же время J.J.I. Chan и его коллеги не выявили корреляции между болью во время инфильтрации лидокаином и острой послеоперационной болью; эти результаты противоречат другим исследованиям, включая наше. Авторы использовали от 2 до 5 мл 1% лидокаина, вводимого в кожу иглой 22 G для подкожных инъекций. Разное количество применяемого раствора могло вызывать различные болевые ощущения, что затрудняет стандартизацию метода. Более того, они сравнивали группу с низким уровнем послеоперационной боли (0–3 балла по ЦРШ) с очень гетерогенной группой умеренной и сильной боли (4–10 баллов по ЦРШ), что не позволяло точно выявить пациенток с высокой потребностью в анальгетиках [63].

S. Nimmaanrat и соавт. проводили местную инфильтрацию с использованием иглы 24 G и 3 мл 2% лидокаина. Исследователи обнаружили умеренную корреляцию между интенсивностью боли при инфильтрации и тяжестью острой боли в покое ( $\rho = 0,56$ ;  $p < 0,001$ ) и при движении ( $\rho = 0,58$ ,  $p < 0,001$ ), а также слабую корреляцию с потреблением морфина ( $\rho = 0,17$ ,  $p = 0,01$ ) в течение первых 24 ч после операции. Однако чувствительность и специфичность в выявлении пациенток с риском интенсивной послеоперационной боли не оценивались [64].

Наши данные по использованию шкалы HADS для оценки предоперационной тревожности показали низкую чувствительность и специфичность в качестве предиктора интенсивной послеоперационной боли. Влияние тревожности на болевые ощущения изучается уже давно, и для ее оценки разработано множество различных шкал, среди них наиболее часто используются HADS и STAI. Несмотря на обширное число исследований, подтверждающих прямую связь между предоперационной тревожностью и выраженностью боли после КС [5,25,161–164], некоторые работы не выявили значимой корреляции между этими показателями [165,166], а другие предоставили противоречивые данные [167]. Такие различия могут сочетаться с особенностями методологии проведения исследований или быть обусловлены распространенностью тревожности среди пациенток, готовящихся к КС. Согласно данным крупного перекрестного исследования, общая частота предоперационной тревожности составляет 63% [168]. Таким образом, оценка уровня тревожности до операции может быть полезна для прогнозирования боли, но она не может являться единственным предиктором и должна дополняться другими методами.

В нашем исследовании получена слабая отрицательная корреляционная связь между уровнем предоперационной тревоги и интенсивностью боли при инъекции лидокаина, а также порогом боли при давлении. Это может свидетельствовать о том, что психоэмоциональный статус пациентки может оказывать влияние на тестирование порога боли. Вместе с тем ряд исследователей не отмечали такой взаимосвязи [169]. Y.-W. Hsu и соавт. не обнаружили

корреляции между уровнем предоперационной тревожности, исследованной по шкале STAI, и порогом боли при давлении у пациенток, перенесших открытую гистер- или миомэктомию. Сами авторы связывают такие результаты с тем, что тестирование пациенток по шкале STAI и альгометрия они проводили в разное время и в разных помещениях.

Несмотря на то, что и порог боли при давлении, и переносимость боли, и интенсивность боли при инъекции лидокаина показали высокую прогностическую ценность для выявления пациенток с риском высокоинтенсивного послеоперационного болевого синдрома, наибольшую площадь под ROC-кривой продемонстрировала комбинация всех трех методик, включая определение уровня тревоги и депрессии по HADS.

Работ, посвященных изучению комбинаций различных предикторов не так много. J. Guevara и соавт. сравнивали метод «3 простых вопроса (3 IQ)» с моделью, включающей 3 IQ и данные QST, такие как альгометрия давления и временное суммирование боли [67]. Добавление дополнительных тестов не показало значительных преимуществ по сравнению с использованием метода 3 IQ в одиночку.

Аналогичным образом, учитывая наличие сильной корреляционной связи между показателями альгометрии давления и интенсивностью боли при инъекции лидокаина, а также высокие значения чувствительности и специфичности каждого предиктора по отдельности, в реальной клинической практике вероятнее всего достаточно ограничиться одним тестом. Для ситуаций планового КС наиболее предпочтительным мы считаем оценку порога боли и переносимости боли при давлении за сутки до операции, что позволит заблаговременно принять решение о выборе вида анестезиологического обеспечения для пациенток с низким болевым порогом. Для срочных операций КС, при которых осмотр пациентки за сутки невозможен, мы предполагаем тестирование интенсивности боли при выполнении инфильтрационной анестезии лидокаином.

### **4.3 Обсуждение результатов рандомизированных контролируемых исследований**

В нашем исследовании была проведена оценка интенсивности боли по десятибалльной шкале спустя 6 ч после КС, количества баллов по ЦРШ за первые сутки, максимальной интенсивности боли в покое и при активизации, времени до первого запроса на обезболивание, а также общей дозы трамадола в течение первых суток. По всем изученным признакам были установлены статистически значимые различия между группами кетамина и контроля ( $p < 0,001$ ).

Результаты нашего исследования показали, что интенсивность боли спустя 6 ч после КС была максимальной в контрольной группе среди женщин с низким болевым порогом. Медиана максимальной интенсивности боли за первые сутки в этой группе составила 7,0 балла ( $Q1 = 7,0$ ;  $Q3 = 7,5$ ), что было достоверно выше по сравнению с другими группами, в том числе с группой женщин с нормальным болевым порогом, не получавших кетамин. Максимальная средняя интенсивность боли за первые сутки также была выявлена в контрольной группе среди пациенток с низким болевым порогом (медиана 3,71,  $Q1 = 2,57$ ;  $Q3 = 4,43$ ). Таким образом, именно пациентки с низким болевым порогом находятся в группе риска по возникновению высокоинтенсивной послеоперационной боли.

Результаты также показали значительные различия во времени до первого запроса на обезболивание между группами. Пациентки, получавшие кетамин, запрашивали обезболивание значительно позже, чем те, кто находился в контрольных группах. Наименьшее время до первого запроса на обезболивание составило 120,0 мин в контрольной группе женщин с низким болевым порогом, притом что время до первого запроса на обезболивание в группах получавших кетамин было примерно на 60 мин больше, чем в аналогичных контрольных группах. Общая доза трамадола в первые сутки также была значительно ниже у женщин, получавших кетамин, что свидетельствует о его эффективности в уменьшении потребности в дополнительных анальгетиках, что согласуется результатами других исследований, в том числе данными метаанализов. J. Wang и соавт. в метаанализе установили, что применение кетамина во время КС привело

к снижению потребления морфина по сравнению с контрольной группой (MD – 6,11 мг; 95% ДИ –9,93; –2,29;  $p = 0,002$ ) и увеличению времени до первого запроса на обезболивание (MD 72,48 мин; 95% ДИ 50,85–94,11;  $p < 0,001$ ).

Изучение почасовой динамики боли в нашем исследовании показало, что интенсивность боли достигала своего пика спустя 6 ч после КС во всех группах женщин. Это вероятнее всего связано с тем, что именно в это время обычно производилась первая активизация и вертикализация пациенток. Интенсивность боли затем заметно снижалась к 9-часовому интервалу и продолжала постепенно снижаться вплоть до 72 ч после операции. Эти результаты согласуются с данными литературы, указывающими на характерное увеличение боли в течение первых 6 ч после КС с последующим снижением интенсивности [122,127,170].

Наименьшая интенсивность боли на протяжении всего периода наблюдения была отмечена в группе женщин с нормальным болевым порогом, получавшим кетамин в дозе 0,5 мг/кг. Однако необходимо отметить, что статистически значимой разницы в средней интенсивности боли за первые сутки между группами кетамина 0,5 мг/кг и 0,25 мг/кг не зафиксировано как среди пациенток с нормальным, так и для пациенток с низким болевым порогом ( $p = 0,136$  и  $p = 0,112$  соответственно). Эти результаты подтверждают сопоставимую анальгетическую эффективность обеих доз кетамина в пределах субанестетического диапазона. Исследования, сравнивающие анальгетическую эффективность различных доз кетамина в пределах субанестетического диапазона на текущий момент единичны. S. Bilgen и соавт., сравнивая влияние кетамина в дозах 0,5 и 0,25 мг/кг на интенсивность послеоперационной боли у пациенток, перенесших КС, пришли к выводу об одинаковой эффективности двух этих дозировок [122].

Необходимо подчеркнуть, что эффекты кетамина, как показывают результаты нашего и других аналогичных исследований, простираются далеко за пределы его фармакологической продолжительности действия. Это можно объяснить его способностью снижать центральную сенситизацию, возникающую

под действием хирургического вмешательства, что было продемонстрировано в результатах систематического обзора С.J.L. McCartney и соавт. [69].

Важной характеристикой, изучаемой в нашей работе, являлась удовлетворенность родильниц качеством медицинской помощи и анестезиологического обеспечения. Эти показатели приобретают особую актуальность по нескольким причинам. Оценка удовлетворенности пациенток является важным индикатором общего качества медицинской помощи, и ее улучшение может способствовать большей безопасности и комфорту пациенток во время родов [171]. Высокий уровень удовлетворенности рожениц способствует формированию положительного опыта от родов, что, в свою очередь, может повысить уровень доверия населения к системе здравоохранения. Это важно для улучшения показателей здоровья общества в целом [172]. Удовлетворенность родами и качеством медицинской помощи может существенно влиять на психическое здоровье матери после родов. Низкий уровень удовлетворенности ассоциируется с повышенным риском ПРД и посттравматического стрессового расстройства [173]. Таким образом, улучшение удовлетворенности рожениц может способствовать снижению этих рисков и улучшению общего психоэмоционального состояния матери.

Наше исследование демонстрирует, что удовлетворенность анестезиологическим пособием у пациенток с различным болевым порогом значительно различается через 24 ч после оперативного вмешательства. Пациентки с низким болевым порогом, которые не получали кетамин, выражали меньшую удовлетворенность анестезиологическим пособием (7,0 балла) по сравнению с пациентками, получившими кетамин в дозировках 0,5 и 0,25 мг/кг (9,0 балла). Этот вывод согласуется с данными о положительном влиянии кетамина на качество анестезии и послеоперационное обезбоживание [72].

Сравнительный анализ удовлетворенности обезбоживанием также показал, что пациентки с низким болевым порогом, находившиеся в контрольной группе, оценивали свое состояние ниже (6,0 балла), чем все остальные группы. Этот результат подкрепляет нашу гипотезу о том, что именно пациентки с низким

болевым порогом наиболее не удовлетворены существующей на текущий момент стратегией периоперационного анестезиологического обеспечения, что диктует необходимость персонализированного подхода у такой категории родильниц [2].

Изучение побочных эффектов и НЯ у пациенток групп контроля и кетамина выявило несколько ключевых тенденций. Частота интраоперационной гипотензии была наибольшей среди родильниц в контрольной группе как с нормальным, так и низким болевым порогом (53,3%). Это значительно превышало показатели среди пациенток, получавших кетамин в дозировках 0,5 и 0,25 мг/кг ( $p = 0,020$ ). Это согласуется с данными полученными другими авторами, в частности А.М. Shabana и соавт., Е.А. Kose и соавт. [77,115]. При этом существует ряд исследований, в которых влияние кетамина в субанестетических дозах на частоту интраоперационной гипотензии не было зафиксировано. Среди них исследование I.D. Menkiti и соавт., в котором кетамин применялся в дозе 0,15 мг/кг, что, по всей видимости, и обусловило такие результаты.

Наше исследование выявило статистически значимые различия в частоте ИОТР среди различных групп женщин, получавших различные дозы кетамина и 0,9% раствор NaCl ( $p = 0,020$ ). При этом в группе с нормальным болевым порогом и кетамином в дозе 0,5 мг/кг отмечалась сама низкая частота ИОТР (6,7% – 1 пациентка). Это самая низкая частота среди всех групп. Женщины с низким болевым порогом, получавшие только плацебо (0,9% NaCl), демонстрировали наиболее высокую частоту ИОТР (46,7% – 7 женщин). Это может быть связано как с более частым возникновением эпизодов гипотензии без использования кетамина, так и повышенным уровнем стресса у данной категории родильниц. В отношении влияния кетамина на частоту развития тошноты и рвоты литературные данные не являются однозначными [125]. С одной стороны, в крупных метаанализах, в том числе наиболее обширном кохрейновском обзоре E. Brinck и соавт., было показано, что периоперационное использование кетамина в субанестетических дозах снижает риски этих осложнений [21, 166]. С другой стороны, в отдельных РКИ, например в исследовании Y. Hu соавт., в группе кетамина частота рвоты была выше, чем в контрольной, хотя статистически значимые различия ( $p = 0,036$ ) были отмечены

только во временном интервале 15 мин от начала операции, что может быть связано с другими факторами, в том числе особенностями хирургической техники. Полученные нами результаты также демонстрируют взаимосвязь между болевым порогом женщин и частотой ИОТР. Женщины с низким болевым порогом чаще страдали от этого НЯ, особенно в группе плацебо.

Чувство искаженной реальности статистически значимо чаще возникало у женщин, получавших кетамин в дозе 0,5 мг/кг, причем как у пациенток с нормальным болевым порогом (40,0%), так и с низким болевым порогом (33,3%) ( $p = 0,003$ ). Чувство искаженной реальности статистически значимо чаще возникало у женщин, получавших кетамин в дозе 0,5 мг/кг, причем как у пациенток с нормальным болевым порогом (40,0%), так и с низким болевым порогом (33,3%) ( $p = 0,003$ ). Среди пациенток с низким болевым порогом, получавших кетамин в дозе 0,25 мг/кг, такой побочный эффект не был зафиксирован ни в одном случае. Одна из пациенток контрольной группы с нормальным болевым порогом также пожаловалась на чувство искаженной реальности в ходе КС, что может свидетельствовать о том, что в ряде случаев сама операция и стресс от нее могут приводить к подобным ощущениям, что также необходимо учитывать.

По результатам проведенного нами метаанализа не удалось сделать окончательного заключения о влиянии субанестетических доз кетамина на нарушение зрения. Результаты РКИ продемонстрировали статистически значимое увеличение частоты нарушения зрения в группе женщин, получавших кетамин в дозе 0,5 мг/кг, как среди женщин с нормальным, так и с низким болевым порогом. Частота данного явления составила 26,7% (по 4 пациентки в каждой группе) ( $p = 0,009$ ). Отсутствие нарушений зрения у женщин в контрольной группе как с нормальным, так и с низким болевым порогом, а также у женщин с низким болевым порогом, получивших кетамин в дозе 0,25 мг/кг, подчеркивает важность подбора дозы кетамина.

Обращает на себя внимание тот факт, что хотя у всех пациенток использование кетамина в дозе 0,25 мг/кг и не повышало частоту

психомиметических эффектов по сравнению с группой контроля, но у женщин с низким болевым порогом таких побочных эффектов не наблюдалось вовсе. Одним из возможных объяснений этому может служить более высокий уровень комбинированного глутамин-глутамата (Glx) в ЦНС у пациентов с низким болевым порогом, что было установлено в исследовании M. Zunhammer и соавт. [174]. В то же самое время, как показано в работе A. Stoker и соавт., именно у пациентов с высоким исходным уровнем глутамата меньше риск возникновения психомиметических эффектов на фоне приема кетамина [100]. Это позволяет сделать вывод о том, что именно у пациенток с низким болевым порогом использование кетамина в субанестетических дозах будет отличаться наилучшим профилем эффективности и безопасности.

Наше исследование показало, что озноб достоверно чаще ( $p = 0,029$ ) наблюдался в группе контроля среди женщин с нормальным и низким болевым порогом. Это полностью согласуется с ранее опубликованными данными E. Kose и соавт. и G. Lema и соавт. [77,78]. Необходимо отметить, что более низкие дозы (0,25 мг/кг) были также эффективны в профилактике озноба, как и более высокие (0,5 мг/кг).

Нами установлено, что частота амнезии среди женщин с нормальным и низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг, статистически значимо выше ( $p = 0,047$ ), чем в остальных группах, где случаи амнезии не регистрировались. Это свидетельствует о том, что кетамин в дозе 0,5 мг/кг может повышать риск амнезии независимо от болевого порога пациенток.

Частота возникновения галлюцинаций, беспокойства, головокружения, гипертензии и головной боли значимо не различалась между группами, что согласуется с заключениями других авторов о безопасности использования кетамина в субанестетической дозе [11,73].

Необходимо отметить, что в нашем исследовании первичными контрольными точками, влияющим на расчет размера выборки и дизайн, являлись анальгетические эффекты кетамина. В связи с этим к результатам, полученным в отношении побочных эффектов, стоит относиться с некоторой осторожностью

вследствие того, что побочные эффекты были в принципе достаточно редки. Изучение влияния кетамина на риск возникновения побочных эффектов у различных категорий пациенток требует проведения дополнительных РКИ, спланированных именно с этой целью.

Одним из интересующих нас аспектов являлось качество послеоперационного восстановления пациенток, оцененное посредством их психофизиологических характеристик. Интенсивность послеоперационной боли напрямую влияет на качество жизни и психофизиологические характеристики после КС, что было наглядно продемонстрировано как в нашем исследовании, так и в аналогичных работах, например Р.И. Ильичева и соавт. [175]. Интересным представляется изучение влияния кетамина на эти характеристики, хотя подобных исследований, выполненных на популяции акушерских пациенток, нам обнаружить не удалось; в других областях хирургии получены противоречивые данные. Так, Y. Xu и соавт. установили, что интраоперационное внутривенное введение низких доз S-кетамин может улучшить качество раннего послеоперационного восстановления у пациентов, перенесших лапароскопическую радикальную резекцию колоректального рака, с точки зрения самих пациентов [176]. Физический комфорт, эмоциональное состояние и физическая независимость были достоверно выше ( $p < 0,05$ ) через 24 ч в группе S-кетамин. В то же время Z. Zhao и соавт. не обнаружили влияния интраоперационной инфузии низких доз кетамина на общее качество выздоровления пациенток в ранние сроки после операции по поводу рака молочной железы [177].

Наше исследование выявило статистически значимые различия в качестве сна через 72 ч после КС между всеми группами пациенток ( $p < 0,001$ ). У женщин с низким болевым порогом в контрольной группе качество сна было существенно ниже (3,0;  $Q1 = 3,0$ ;  $Q3 = 4,0$ ) по сравнению с группами, получавшими кетамин в дозах 0,5 мг/кг ( $p < 0,001$ ) и 0,25 мг/кг ( $p = 0,009$ ). Эти результаты указывают на возможное влияние кетамина на улучшение качества сна. Аналогичные результаты были получены в отношении периоперационного использования S-кетамин [145]. Тем не менее остается до конца неясным возможный механизм

этого явления: действует ли кетамин на сон напрямую или опосредовано, за счет уменьшения интенсивности боли.

При оценке уровня усталости через 72 ч после КС были обнаружены статистически значимые различия между группами ( $p = 0,009$ ). У женщин с низким болевым порогом, получавших 0,9% NaCl, уровень усталости был значительно выше (6,0 балла;  $Q1 = 5,5$ ;  $Q3 = 7,5$ ) по сравнению с пациентками с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг (5,0 балла;  $Q1 = 4,0$ ;  $Q3 = 5,0$ ;  $p = 0,005$ ). Способность к концентрации также продемонстрировала статистически значимые различия ( $p < 0,001$ ). Наименьший уровень концентрации наблюдался у женщин с низким болевым порогом, получавших 0,9% NaCl, и был достоверно ниже по сравнению с другими группами. Статистически значимые различия были обнаружены и при оценке уровня активности ( $p < 0,001$ ). Контрольная группа женщин с низким болевым порогом продемонстрировала самые низкие показатели активности по сравнению со всеми остальными группами. У женщин с нормальным болевым порогом, получавших кетамин в дозе 0,25 мг/кг, уровень активности был значительно выше, чем у женщин с низким болевым порогом, получавших ту же дозу кетамина, и чем у контрольной группы. Полученные результаты можно объяснить тем, что усталость и депрессивные симптомы могут потенциально иметь общие патофизиологические механизмы, на которые воздействует кетамин [178]. L. Zhao и соавт. также обнаружили, что однократное введение кетамина в субанестетической дозе может уменьшить симптомы послеоперационной усталости у пациентов, перенесших радикальную лапароскопическую операцию по поводу колоректального рака без послеоперационных побочных реакций.

Статистически значимые различия выявлены нами также при оценке готовности к коммуникации ( $p = 0,009$ ). Наименьшая готовность отмечена в контрольной группе женщин с низким болевым порогом, что достоверно ниже ( $p = 0,011$ ) по сравнению с группой, получавшей кетамин в дозе 0,5 мг/кг. Этот результат также может быть связан с антидепрессивным эффектом кетамина, который улучшает психоэмоциональные показатели у пациентов [179].

На этом фоне несколько неожиданными выглядели результаты нашего исследования, демонстрирующие, что частота возникновения бэби-блюза значимо не различалась между группами. Одним из возможных объяснений этого служит высокая частота бэби-блюза в популяции (до 85% всех родильниц), а также различный механизм развития бэби-блюза и ПРД [180]. Бэби-блюз имеет мультифакторную природу требует комплексного подхода к управлению рисками его возникновения [181,182]. К ограничениям нашего исследования можно отнести то, что мы не проводили изучение влияния кетамина на риск развития ПРД в связи с ограниченным периодом наблюдения за родильницами.

В ходе исследования была проведена оценка динамики выраженности тревоги при поступлении и 72 ч после КС. Во всех шести группах пациенток было отмечено статистически значимое снижение уровня тревоги. Эти данные объясняются тем, что тревога в большей степени связана с предстоящим оперативным вмешательством и существенно снижается после его благополучного завершения [183]. Введение кетамина могло дополнительно способствовать снижению тревожности, что связано с его психоактивными эффектами [189].

При оценке динамики выраженности депрессии также наблюдались интересные результаты. Несмотря на общее снижение уровня депрессии через 72 ч после КС, статистически значимое снижение было отмечено только в трех группах:

1. Женщины с нормальным болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг ( $p = 0,003$ );
2. Женщины с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,5 мг/кг ( $p = 0,006$ );
3. Женщины с низким болевым порогом, которым вводили кетамин в дозе 0,25 мг/кг ( $p = 0,002$ ).

Эти результаты подчеркивают дозозависимый антидепрессивный эффект кетамина, особенно выраженный у пациенток с низким болевым порогом [185].

Рандомизированные РКИ считаются «золотым стандартом» в клинических исследованиях, однако они имеют ряд недостатков, которые могут быть решены с помощью исследований, основанных на данных реальной клинической практики (real world data, RWD). С учетом изложенного нами была проведена клиническая апробация алгоритма обследования и обезболивания оперативных родов с учетом болевого порога беременной на сплошной, а не искусственно созданной выборке пациенток трех лечебных учреждений. Планирование периоперационного обеспечения с учетом болевого порога беременных позволило в реальной клинической практике существенно (на 33,4%) сократить частоту возникновения интенсивного послеоперационного болевого синдрома, предупреждая тем самым связанные с ним осложнения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашем исследовании была продемонстрирована высокая прогностическая ценность в отношении риска интенсивной послеоперационной боли простых и доступных методик, таких как альгометрия давления и боль при инъекции лидокаина.

Наше исследование подтверждает эффективность применения кетамина для снижения интенсивности боли и уменьшения потребности в дополнительном обезболивании в послеоперационный период. Эти данные полезны для клинической практики, так как помогают оптимизировать схемы обезбоживания у женщин после КС, учитывая их индивидуальный болевой порог [169]. Эти выводы особенно актуальны для пациенток с низким болевым порогом, у которых кетамин продемонстрировал наибольшую эффективность и безопасность в управлении постоперационной болью.

Полученные результаты указывают на существенное влияние вида обезбоживания, в частности кетамина, на психоэмоциональные характеристики женщин после КС. Кетамин как в дозе 0,5 мг/кг, так и в дозе 0,25 мг/кг показал положительное воздействие на качество сна, снижение уровня усталости, готовность к взаимодействию, способность к концентрации и уровень активности. Эти данные подчеркивают функциональные преимущества использования кетамина в клинической практике для улучшения психоэмоционального состояния пациентов.

Исследование демонстрирует положительное влияние кетамина на выраженность тревоги и депрессии у женщин после КС, особенно у пациенток с низким болевым порогом. При этом частота бэби-блюза не зависела от вида обезбоживания, что подтверждает независимость данного состояния от медикаментозного вмешательства. Эти данные подчеркивают важность индивидуализации анестезиологического подхода для улучшения психоэмоционального состояния пациенток в послеродовой период.

## 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 периоперационного 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 пережата 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 P450).

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 СОКРАЩЕНИЙ

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ДИ – доверительный интервал

ИМТ – индекс массы тела

ИОТР – интраоперационная тошнота и рвота

КС – кесарево сечение

КСЭА – комбинированная спинально-эпидуральная анестезия

НЯ – нежелательное явление

ОА – общая анестезия

ОАР – отделение анестезиологии-реанимации

ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота

ПРД – послеродовая депрессия

СА – спинальная анестезия

ЦНС – центральная нервная система

ЦРШ – цифровая рейтинговая шкала

EPDS (Edinburgh Postnatal Depression Scale) – Эдинбургская шкала послеродовой депрессии

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

NaCl – натрия хлорид

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

PCS (Pain Catastrophizing Scale) – Шкала катастрофизации боли

PSOI (Pittsburgh Sleep Quality Index) – индекс качества сна Питтсбурга

QST (Quantitative Sensory Testing) – количественное сенсорное тестирование

STAI (State-Trait Anxiety Inventory) – Шкала тревоги Спилберга – Ханина

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Kan, A. Classical Cesarean Section / A. Kan // The Surgery Journal. – 2020. – Vol. 06, № S 02. – P. S98–S103.
2. Gamez, B.H. Predicting Severity of Acute Pain After Cesarean Delivery: A Narrative Review / B.H. Gamez, A.S. Habib // Anesth Analg. – 2018. – Vol. 126, № 5. – P. 1606–1614.
3. Patient Preferences for Anesthesia Outcomes Associated with Cesarean Delivery / B. Carvalho [et al.] // Anesth Analg. – 2005. – Vol. 101, № 4. – P. 1182–1187.
4. Quinlan, J. Caesarean delivery: Bringing more than just a bundle of joy / J. Quinlan // Canadian Journal of Pain. – 2019. – Vol. 3, № 2. – P. 5–9.
5. The incidence of chronic pain following Cesarean section and associated risk factors: A cohort of women followed up for three months / N.C. Borges [et al.] // PLoS One. – 2020. – Vol. 15, № 9. – P. e0238634.
6. A classification of chronic pain for ICD-11 / R.-D. Treede [et al.] // Pain. – 2015. – Vol. 156, № 6. – P. 1003–1007.
7. Современное понятие о боли и обезболивании / А.М. Морозов, С.В. Жуков, Н.А. Шатохина, Э.В. Буланова // Тверской медицинский журнал. – 2020. – Т. 1. – С. 60–70.
8. Li, Q. A single intravenous administration of a sub-anesthetic ketamine dose during the perioperative period of cesarean section for preventing postpartum depression: A meta-analysis / Q. Li, S. Wang, X. Mei // Psychiatry Res. – 2022. – Vol. 310. – P. 114396.
9. The Role of N-Methyl-d-Aspartate (NMDA) Receptors in Pain: A Review / A.B. Petrenko [et al.] // Anesth Analg. – 2003. – P. 1108–1116.
10. Овечкин, А.М. Безопиоидная аналгезия в хирургии от теории к практике / А.М. Овечкин, А.Г. Яворовский. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2024. – 234 с.
11. Perioperative ketamine for acute postoperative pain / R.F. Bell [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews / ed. R.F. Bell. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2006.

12. Карелов, А.Е. Анальгетические адъюванты или альтернативные анальгетики / А.Е. Карелов, К.М. Лебединский // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2013. – Т. 10, № 6. – С. 72–80.
13. Intravenous ketamine during spinal and general anaesthesia for caesarean section: systematic review and meta-analysis / M. Heesen [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2015. – Vol. 59, № 4. – P. 414–426.
14. The Evolution of Primary Hyperalgesia in Orthopedic Surgery: Quantitative Sensory Testing and Clinical Evaluation Before and After Total Knee Arthroplasty / V. Martinez [et al.] // *Anesth Analg.* – 2007. – Vol. 105, № 3. – P. 815–821.
15. Prediction of postoperative pain after gynecologic laparoscopy for nonacute pelvic pain / J. Jarrell [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2014. – Vol. 211, № 4. – P. 360.e1-360.e8.
16. Mechanosensitivity before and after hysterectomy: a prospective study on the prediction of acute and chronic postoperative pain / B. Brandsborg [et al.] // *Br J Anaesth.* – 2011. – Vol. 107, № 6. – P. 940–947.
17. Prediction of Postoperative Pain / M.U. Werner [et al.] // *Anesthesiology.* – 2010. – Vol. 112, № 6. – P. 1494–1502.
18. Preoperative Pain Sensitivity and Its Correlation with Postoperative Pain and Analgesic Consumption / A. Abrishami [et al.] // *Anesthesiology.* – 2011. – Vol. 114, № 2. – P. 445–457.
19. Explaining Pain After Lower Third Molar Extraction by Preoperative Pain Assessment / N. Mobilio [et al.] // *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery.* – 2011. – Vol. 69, № 11. – P. 2731–2738.
20. Does Fentanyl Lead to Opioid-induced Hyperalgesia in Healthy Volunteers? / E. Mauermann [et al.] // *Anesthesiology.* – 2016. – Vol. 124, № 2. – P. 453–463.
21. Short- and long-term impact of remifentanyl on thermal detection and pain thresholds after cardiac surgery / S. de Hoogd [et al.] // *Eur J Anaesthesiol.* – 2019. – Vol. 36, № 1. – P. 32–39.
22. Овечкин, А.М. Опиоидная эпидемия: диагноз поставлен, начато ли лечение? / А.М. Овечкин // Регионарная анестезия и лечение острой боли. – 2021. – Т. 15, № 2. – С. 97–100.

23. Pain Intensity on the First Day after Surgery / H.J. Gerbershagen [et al.] // *Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 118, № 4. – P. 934–944.
24. Acute postcesarean pain is associated with in-hospital exclusive breastfeeding, length of stay and post-partum depression / R. Babazade [et al.] // *J Clin Anesth*. – 2020. – Vol. 62. – P. 109697.
25. Carvalho, B. Personalized analgesic management for cesarean delivery / B. Carvalho, A.S. Habib // *Int J Obstet Anesth*. – 2019. – Vol. 40. – P. 91–100.
26. Veef, E. Post-cesarean section analgesia / E. Veef, M. Van de Velde // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. – 2022. – Vol. 36, № 1. – P. 83–88.
27. The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises / S.N. Raja [et al.] // *Pain*. – 2020. – Vol. 161, № 9. – P. 1976–1982.
28. Ульрих, Г.Э. Боль у ребенка после операции. Как нам ее оценивать? / Г.Э. Ульрих // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. – 2028. – Т. 12, № 1. – С. 4–5.
29. Yarnitsky, D. Pain modulation profile and pain therapy: Between pro- and antinociception / D. Yarnitsky, M. Granot, Y. Granovsky // *Pain*. – 2014. – Vol. 155, № 4. – P. 663–665.
30. Radovanovic, N. Pain threshold and pain tolerance as predictors of acute postoperative pain / N. Radovanovic, M. Radovic, S. Bojic // *Serbian Journal of Anesthesia and Intensive Therapy*. – 2023. – Vol. 45, № 7–8. – P. 147–150.
31. Cimpean, A. The mechanisms of pain tolerance and pain-related anxiety in acute pain / A. Cimpean, D. David // *Health Psychol Open*. – 2019. – Vol. 6, № 2. – P. 205510291986516.
32. Bushnell, M.C. Cognitive and emotional control of pain and its disruption in chronic pain / M.C. Bushnell, M. Čeko, L.A. Low // *Nat Rev Neurosci*. – 2013. – Vol. 14, № 7. – P. 502–511.
33. Влияние интраоперационной седации при ампутации матки в условиях спинальной анестезии на когнитивные функции в послеоперационном периоде /

- Т.И. Акименко [и др.] // Вестник анестезиологии и реаниматологии. – 2018. – Т. 15, № 1. – С. 10–17.
34. Tracey, I. The Cerebral Signature for Pain Perception and Its Modulation / I. Tracey, P.W. Mantyh // *Neuron*. – 2007. – Vol. 55, № 3. – P. 377–391.
35. Impact of pain on the course of depressive and anxiety disorders / M.M.J.G. Gerrits [et al.] // *Pain*. – 2012. – Vol. 153, № 2. – P. 429–436.
36. The Brief Measure of Emotional Preoperative Stress (B-MEPS) as a new predictive tool for postoperative pain: A prospective observational cohort study / A.S. Wolmeister [et al.] // *PLoS One*. – 2020. – Vol. 15, № 1. – P. e0227441.
37. Effect of stress on contextual pain sensitivity in the preoperative period- A proof of concept study / S. Padhy [et al.] // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. – 2023. – Vol. 39, № 4. – P. 603–608.
38. Li, X. The Role of Stress Regulation on Neural Plasticity in Pain Chronification / X. Li, L. Hu // *Neural Plast*. – 2016. – Vol. 2016. – P. 1–9.
39. Оценка качества послеоперационного обезболивания после кесарева сечения по данным системы мониторинга стрессовых состояний: проспективное одноцентровое рандомизированное клиническое сравнительное исследование / Е.Ю. Упрямова [и др.] // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. – 2023. – Т. 17, № 4. – С. 267–277.
40. Оценка интенсивности боли: инструменты и их клиническое применение / А.Е. Карелов [и др.] // *Медицинский совет*. – 2023. – Т. 17, № 11. – С. 108–118.
41. Fillingim, R.B. Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal / R.B. Fillingim // *Pain*. – 2017. – Vol. 158, № 1. – P. S11–S18.
42. Прохорова, С.К. Анализ зависимости между длиной хирургического разреза и интенсивностью боли в послеоперационный период / С.К. Прохорова, Д.А. Карелов, А.Е. Карелов // *Мечниковские чтения -2024. Материалы 97-й Всероссийской научно-практической конференции студенческого научного общества с международным участием*. – СПб: Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, 2024. – 90–92 с.

43. Incidence and associated factors of acute postoperative pain within the first 24 h in women undergoing cesarean delivery at a resource-limited setting in Addis Ababa, Ethiopia: A prospective observational study / D. Bimrew [et al.] // *SAGE Open Med.* – 2022. – Vol. 10. – P. 205031212211331.
44. Predictors of post-caesarean section pain and analgesic consumption / L. Buhagiar [et al.] // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* – 2011. – Vol. 27, № 2. – P. 185.
45. Jasim, H.H. Factors Affecting Post Cesarean Pain Intensity among Women in the Northern Peninsular of Malaysia / H.H. Jasim // *Journal of clinical and diagnostic research.* – 2017.
46. Post-operative pain and associated factors after cesarean section at Hawassa University Comprehensive Specialized Hospital, Hawassa, Ethiopia: A cross-sectional study / I. Hussen [et al.] // *Annals of Medicine & Surgery.* – 2022. – Vol. 81.
47. Incidence and severity of chronic pain after caesarean section / S. Weibel [et al.] // *Eur J Anaesthesiol.* – 2016. – Vol. 33, № 11. – P. 853–865.
48. Применение программы ускоренного восстановления при кесаревом сечении (обзор литературы) / О.В. Рязанова [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2021. – Т. 70, № 6. – С. 127–138.
49. Рязанова, О.В. Сравнительная оценка различных вариантов обезболивания после операции кесарева сечения / О.В. Рязанова, Ю.С. Александрович, Ю.Н. Горохова // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2019. – Т. 16, № 6. – С. 54–59.
50. Овечкин, А.М. Послеоперационное обезболивание в акушерстве и гинекологии (аналитический обзор) / А.М. Овечкин // *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* – 2014. – Т. 8, № 2. – С. 5–16.
51. Severity of acute pain after childbirth, but not type of delivery, predicts persistent pain and postpartum depression / J.C. Eisenach [et al.] // *Pain.* – 2008. – Vol. 140, № 1. – P. 87–94.
52. Siao, P. Quantitative sensory testing / P. Siao, D.P. Cros // *Phys Med Rehabil Clin N Am.* – 2003. – Vol. 14, № 2. – P. 261–286.
53. Quantitative Sensory Testing to Predict Postoperative Pain / M. Braun [et al.] // *Curr Pain Headache Rep.* – 2021. – Vol. 25, № 1. – P. 3.

54. Association Between Experimental Pain Thresholds and Trajectories of Postoperative Recovery Measures After Benign Hysterectomy / P. Lukas [et al.] // *J Pain Res.* – 2022. – Vol. 15. – P. 3657–3674.
55. Pre-operative pain sensitivity: A prediction of post-operative outcome in the obstetric population / L. Buhagiar [et al.] // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* – 2013. – Vol. 29, № 4. – P. 465.
56. Predicting Postoperative Pain by Preoperative Pressure Pain Assessment / Y.-W. Hsu [et al.] // *Anesthesiology.* – 2005. – Vol. 103, № 3. – P. 613–618.
57. Prediction of post-operative pain by an electrical pain stimulus / P.R. Nielsen [et al.] // *Acta Anaesthesiol Scand.* – 2007. – Vol. 51, № 5. – P. 582–586.
58. Postoperative Sensitization and Pain After Cesarean Delivery and the Effects of Single IM Doses of Tramadol and Diclofenac Alone and in Combination / C.H. Wilder-Smith [et al.] // *Anesth Analg.* – 2003. – Vol. 97, № 2. – P. 526–533.
59. Postcesarean Section Pain Prediction by Preoperative Experimental Pain Assessment / M. Granot [et al.] // *Anesthesiology.* – 2003. – Vol. 98, № 6. – P. 1422–1426.
60. Pain Catastrophizing, Response to Experimental Heat Stimuli, and Post-Cesarean Section Pain / L. Strulov [et al.] // *J Pain.* – 2007. – Vol. 8, № 3. – P. 273–279.
61. Multifactorial Preoperative Predictors for Postcesarean Section Pain and Analgesic Requirement / P.H. Pan [et al.] // *Anesthesiology.* – 2006. – Vol. 104, № 3. – P. 417–425.
62. Severe pain during local infiltration for spinal anaesthesia predicts post-caesarean pain / S. Orbach-Zinger [et al.] // *European Journal of Pain.* – 2015. – Vol. 19, № 9. – P. 1382–1388.
63. Risk Factors Associated with Development of Acute and Sub-Acute Post-Cesarean Pain: A Prospective Cohort Study / J.J.I. Chan [et al.] // *J Pain Res.* – 2020. – Vol. 13. – P. 2317–2328.
64. A prospective observational study to investigate the relationship between local anesthetic infiltration pain before spinal anesthesia and acute and chronic postsurgical pain in women undergoing elective cesarean delivery / S. Nimmaanrat [et al.] // *Int J Obstet Anesth.* – 2021. – Vol. 45. – P. 56–60.

65. Predicting Acute Pain after Cesarean Delivery Using Three Simple Questions / P.H. Pan [et al.] // *Anesthesiology*. – 2013. – Vol. 118, № 5. – P. 1170–1179.
66. Asmundson, G.J.G. Understanding the co-occurrence of anxiety disorders and chronic pain: state-of-the-art / G.J.G. Asmundson, J. Katz // *Depress Anxiety*. – 2009. – Vol. 26, № 10. – P. 888–901.
67. Predicting pain after Cesarean delivery: pressure algometry, temporal summation, three-item questionnaire / J. Guevara [et al.] // *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie*. – 2021. – Vol. 68, № 12. – P. 1802–1810.
68. Карелов, А.Е. Современные представления о механизмах боли / А.Е. Карелов // *Анестезиологи и реаниматология*. – 2020. – № 6. – С. 88–95.
69. McCartney, C.J.L. A Qualitative Systematic Review of the Role of N-Methyl-d-Aspartate Receptor Antagonists in Preventive Analgesia / C.J.L. McCartney, A. Sinha, J. Katz // *Anesth Analg*. – 2004. – P. 1385–1400.
70. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации / А.М. Овечкин [и др.] // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. – 2019. – № 4. – С. 9–33.
71. Овечкин, А.М. Хронический послеоперационный болевой синдром – подводный камень современной хирургии / А.М. Овечкин // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. – 2016. – Т. 10, № 1. – С. 5–18.
72. Кетамин. Современная история длиною в 50 лет / К.Э. Диасамидзе [и др.] // *Анестезиология и реаниматология*. – 2021. – № 5. – P. 86–92.
73. Perioperative intravenous ketamine for acute postoperative pain in adults / E.C. Brinck [et al.] // *Cochrane Database of Systematic Reviews* / ed. E.C. Brinck. – Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd, 2016.
74. Ивкин, А.А. Место кетамина для церебропротекции в детской кардиохирургии / А.А. Ивкин, Е.В. Григорьев // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2024. – Vol. 21, № 2. – P. 122–130.
75. Does Intraoperative Ketamine Attenuate Inflammatory Reactivity Following Surgery? A Systematic Review and Meta-Analysis / O. Dale [et al.] // *Anesth Analg*. – 2012. – Vol. 115, № 4. – P. 934–943.

76. Oral Ketamine for Depression / J.D. Rosenblat [et al.] // J Clin Psychiatry. – 2019. – Vol. 80, № 3.
77. Prophylactic ketamine to prevent shivering in parturients undergoing Cesarean delivery during spinal anesthesia / E.A. Kose [et al.] // J Clin Anesth. – 2013. – Vol. 25, № 4. – P. 275–280.
78. Efficacy of intravenous tramadol and low-dose ketamine in the prevention of post-spinal anesthesia shivering following cesarean section: a double-blinded, randomized control trial / G.F. Lema [et al.] // Int J Womens Health. – 2017. – Vol. 9. – P. 681–688.
79. Small-Dose Ketamine Improves the Postoperative State of Depressed Patients / A. Kudoh [et al.] // Anesth Analg. – 2002. – Vol. 95, № 1. – P. 114–118.
80. Intraoperative ketamine for prevention of depressive symptoms after major surgery in older adults: an international, multicentre, double-blind, randomised clinical trial / G.A. Mashour [et al.] // Br J Anaesth. – 2018. – Vol. 121, № 5. – P. 1075–1083.
81. Lee, E.N. The Effects of Low-Dose Ketamine on Acute Pain in an Emergency Setting: A Systematic Review and Meta-Analysis / E.N. Lee, J.H. Lee // PLoS One. – 2016. – Vol. 11, № 10. – P. e0165461.
82. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists / E.S. Schwenk [et al.] // Reg Anesth Pain Med. – 2018. – P. 1.
83. Ketamine and Ketamine Metabolite Pharmacology: Insights into Therapeutic Mechanisms / P. Zanos [et al.] // Pharmacol Rev. – 2018. – Vol. 70, № 3. – P. 621–660.
84. Kohtala, S. Ketamine – 50 years in use: from anesthesia to rapid antidepressant effects and neurobiological mechanisms / S. Kohtala // Pharmacological Reports. – 2021. – Vol. 73, № 2. – P. 323–345.
85. Карелов, А.Е. Анестетик, анальгетик, гипнотик – важны ли термины / А.Е. Карелов, К.М. Лебединский, В.И. Буравцов // Анестезиологическая и реаниматологическая помощь. – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 3–11.

86. De Kock, M. «Balanced analgesia» in the perioperative period: is there a place for ketamine? / M. De Kock, P. Lavand'homme, H. Waterloos // *Pain*. – 2001. – Vol. 92, № 3. – P. 373–380.
87. Александрович, Ю.С. Седация и анальгезия во время манипуляций у детей / Ю.С. Александрович, К.В. Пшениснов, И.В. Александрович // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии*. – 2020. – Т. 10, № 1. – С. 103–112.
88. Gao, M. Ketamine use in current clinical practice / M. Gao, D. Rejaei, H. Liu // *Acta Pharmacol Sin*. – 2016. – Vol. 37, № 7. – P. 865–872.
89. Ketamine Infusions / J. Idvall [et al.] // *Survey of Anesthesiology*. – 1980. – Vol. 24, № 6. – P. 378.
90. Comparative Pharmacology of the ketamine isomers / P.F. White [et al.] // *Br J Anaesth*. – 1985. – Vol. 57, № 2. – P. 197–203.
91. A parallel chiral–achiral liquid chromatographic method for the determination of the stereoisomers of ketamine and ketamine metabolites in the plasma and urine of patients with complex regional pain syndrome / R. Moaddel [et al.] // *Talanta*. – 2010. – Vol. 82, № 5. – P. 1892–1904.
92. Relationship of Ketamine's Plasma Metabolites with Response, Diagnosis, and Side Effects in Major Depression / C.A. Zarate [et al.] // *Biol Psychiatry*. – 2012. – Vol. 72, № 4. – P. 331–338.
93. Placebo-controlled pilot trial testing dose titration and intravenous, intramuscular and subcutaneous routes for ketamine in depression / C.K. Loo [et al.] // *Acta Psychiatr Scand*. – 2016. – Vol. 134, № 1. – P. 48–56.
94. Effect of Ketamine on Inflammatory and Immune Responses After Short-Duration Surgery in Obese Patients / E. Roussabrov [et al.] // *The Open Anesthesiology Journal*. – 2008. – Vol. 2, № 1. – P. 40–45.
95. Corriger, A. Ketamine and depression: a narrative review / A. Corriger, G. Pickering // *Drug Des Devel Ther*. – 2019. – Vol. 13. – P. 3051–3067.
96. Инфузия субанестетических доз кетамина в послеоперационном периоде как средство церебропротекции у детей при хирургической коррекции

- врожденных пороков сердца: проспективное рандомизированное исследование / А.А. Ивкин [и др.] // Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. – 2024. – № 4. – P. 115–126.
97. Ketamine: Neuroprotective or Neurotoxic? / D. Choudhury [et al.] // Front Neurosci. – 2021. – Vol. 15.
98. Marcus, D.J. Where ketamine and dopamine collide / D.J. Marcus, M.R. Bruchas // Elife. – 2021. – Vol. 10.
99. Increased spontaneous MEG signal diversity for psychoactive doses of ketamine, LSD and psilocybin / M.M. Schartner [et al.] // Sci Rep. – 2017. – Vol. 7, № 1. – P. 46421.
100. Evaluation of Clinical Factors Associated with Adverse Drug Events in Patients Receiving Sub-Anesthetic Ketamine Infusions / A.D. Stoker [et al.] // J Pain Res. – 2019. – Vol. 12. – P. 3413–3421.
101. Robinson, M.J. Depression and pain / M.J. Robinson // Frontiers in Bioscience. – 2009. – Vol. 14, № 1. – P. 5031.
102. Gan, T.J. Risk Factors for Postoperative Nausea and Vomiting / T.J. Gan // Anesth Analg. – 2006. – Vol. 102, № 6. – P. 1884–1898.
103. Koren, G. Pregnancy-Associated Changes in Pharmacokinetics and their Clinical Implications / G. Koren, G. Pariente // Pharm Res. – 2018. – Vol. 35, № 3. – P. 61.
104. Александрович, Ю.С. Влияние анестезии в ante- и интранатальном периодах развития на когнитивный статус детей в возрасте от 0 до 3 лет / Ю.С. Александрович, И.А. Горьковая, А.В. Микляева // Вестник Российской академии медицинских наук. – 2020. – Т. 75, № 5. – С. 532–540.
105. Некоторые аспекты обезболивания родов с позиции неонатолога / А.А. Коссова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2024. – Т. 24, № 5. – С. 34–41.
106. Ketamine administered to pregnant rats in the second trimester causes long-lasting behavioral disorders in offspring / T. Zhao [et al.] // Neurobiol Dis. – 2014. – Vol. 68. – P. 145–155.

107. Prenatal Exposure to Ketamine Leads to Anxiety-Like Behaviors and Dysfunction in Bed Nucleus of Stria Terminalis / J. Sun [et al.] // *International Journal of Neuropsychopharmacology*. – 2020. – Vol. 23, № 3. – P. 181–191.
108. Prenatal ketamine exposure causes abnormal development of prefrontal cortex in rat / T. Zhao [et al.] // *Sci Rep*. – 2016. – Vol. 6, № 1. – P. 26865.
109. Ketamine decreases inflammatory and immune pathways after transient hypoxia in late gestation fetal cerebral cortex / E.I. Chang [et al.] // *Physiol Rep*. – 2016. – Vol. 4, № 6. – P. e12741.
110. Ketamine suppresses hypoxia-induced inflammatory responses in the late-gestation ovine fetal kidney cortex / E.I. Chang [et al.] // *J Physiol*. – 2016. – Vol. 594, № 5. – P. 1295–1310.
111. Клинические эффекты внутривенного введения низких доз кетамина в акушерстве: систематический обзор / Н.В. Шиндяпина [и др.] // *Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова*. – 2020. – № 2. – С. 104–121.
112. Induction of Anesthesia with Ketamine Reduces the Magnitude of Redistribution Hypothermia / T. Ikeda [и др.] // *Anesth Analg*. – 2001. – Vol. 93, № 4. – P. 934–938.
113. Shakya, B. Prophylactic low dose ketamine and ondansetron for prevention of shivering during spinal anaesthesia / B. Shakya, A. Chaturvedi, B. Sah // *J Anaesthesiol Clin Pharmacol*. – 2010. – Vol. 26, № 4. – P. 465.
114. Леонтьев, М. А. Непреднамеренная интраоперационная гипотермия во время общей анестезии: современное состояние проблемы (обзор литературы) / М.А. Леонтьев, Е.М. Котова, С.В. Кравчук // *Вестник анестезиологии и реаниматологии*. – 2023. – Т. 20. – №. 4. – С. 68-76.
115. Shabana, A.M. Effect of ketamine on intraoperative nausea and vomiting during elective caesarean section under spinal anaesthesia: A placebo-controlled prospective randomized double blinded study / A.M. Shabana, E.S. Nasr, H.E. Moawad // *Egypt J Anaesth*. – 2012. – Vol. 28, № 2. – P. 169–174.
116. Prophylactic efficacy of dexamethasone, ketamine and dexmedetomidine against intra- and postoperative nausea and vomiting under spinal anesthesia / H. Modir [et al.] // *Formosan Journal of Surgery*. – 2019. – Vol. 52, № 1. – P. 17–23.

117. Ketamine spares morphine consumption after transthoracic lung and heart surgery without adverse hemodynamic effects / N. Nesher [et al.] // *Pharmacol Res.* – 2008. – Vol. 58, № 1. – P. 38–44.
118. Malhotra, A. NMDA Receptor Function and Human Cognition: The Effects of Ketamine in Healthy Volunteers / A. Malhotra // *Neuropsychopharmacology.* – 1996. – Vol. 14, № 5. – P. 301–307.
119. Perioperative low-dose ketamine improves postoperative analgesia following Cesarean delivery with general anesthesia / M. Haliloglu [et al.] // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2016. – Vol. 29, № 6. – P. 962–966.
120. Subdissociative-dose Ketamine versus Fentanyl for Analgesia during Propofol Procedural Sedation: A Randomized Clinical Trial / D.W. Messenger [et al.] // *Academic Emergency Medicine.* – 2008. – Vol. 15, № 10. – P. 877–886.
121. Preemptive Analgesic Effect of Ketamine in Patients Undergoing Elective Cesarean Section / F.M. Reza [et al.] // *Clin J Pain.* – 2010. – Vol. 26, № 3. – P. 223–226.
122. Three different doses of ketamine during general anaesthesia in caesarean section: A double blind, placebo controlled, randomized clinical trial / S. Bilgen [et al.] // *Eur J Anaesthesiol.* – 2011. – Vol. 28. – P. 158.
123. Menkiti, I.D. Low-dose intravenous ketamine improves postoperative analgesia after caesarean delivery with spinal bupivacaine in African parturients / I.D. Menkiti, I. Desalu, O.T. Kushimo // *Int J Obstet Anesth.* – 2012. – Vol. 21, № 3. – P. 217–221.
124. Hajipour, A. Effects of preemptive Ketamine on post-caesarean analgesic requirement / A. Hajipour, K. Ghazi Saidi // *Acta Med Iran.* – 2002. – P. 100–103.
125. Milani, F. The Effect of Low Dose Ketamine (Preemptive Dose) on Postcesarean Section Pain Relief / F. Milani, K. Haryalchi, S.H. Sharami // *Journal of Basic and Clinical Reproductive Sciences.* – 2014. – Vol. 3, № 2. – P. 97–100.
126. Analgesic Effects of Intravenous Ketamine during Spinal Anesthesia in Pregnant Women Undergone Caesarean Section; a Randomized Clinical Trial / S. Behdad [et al.] // *Anesth Pain Med.* – 2013. – Vol. 3, № 2. – P. 230–233.

127. The Effect of Low-Dose Intravenous Ketamine on Postoperative Pain Following Cesarean Section with Spinal Anesthesia: A Randomized Clinical Trial / M. Rahmanian [et al.] // *Oman Med J.* – 2015. – Vol. 30, № 1. – P. 11–16.
128. The persisting analgesic effect of low-dose intravenous ketamine after spinal anaesthesia for Caesarean section / S. Sen [et al.] // *Eur J Anaesthesiol.* – 2005. – Vol. 22, № 7. – P. 518–523.
129. Low-dose Ketamine With Multimodal Postcesarean Delivery Analgesia / J.R. Bauchat [et al.] // *Obstetric Anesthesia Digest.* – 2012. – Vol. 32, № 1. – P. 58.
130. Single bolus low-dose of ketamine does not prevent postpartum depression: a randomized, double-blind, placebo-controlled, prospective clinical trial / Y. Xu [et al.] // *Arch Gynecol Obstet.* – 2017. – Vol. 295, № 5. – P. 1167–1174.
131. Loripoor, M. The effect of ketamine for general anesthesia in caesarean section on postpartum depression / M. Loripoor, M. Kazemi // *International Journal of Gynecology & Obstetrics.* – 2018. – Vol. 143, № S3. – P. 158–542.
132. Prophylactic use of ketamine reduces postpartum depression in Chinese women undergoing cesarean section / J.-H. Ma [et al.] // *Psychiatry Res.* – 2019. – Vol. 279. – P. 252–258.
133. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council / R. Chou [et al.] // *J Pain.* – 2016. – Vol. 17, № 2. – P. 131–157.
134. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia / K. Laskowski [et al.] // *Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie.* – 2011. – Vol. 58, № 10. – P. 911–923.
135. Эффективность внутривенной инфузии кетамина и лидокаина в схеме мультимодальной аналгезии в послеоперационном периоде у детей / В.В. Базылев [и др.] // *Российский вестник детской хирургии, анестезиологии и реаниматологии.* – 2022. – Т. 12, № 3. – С. 361–370.

136. Postoperative Analgesic Requirement After Cesarean Section / W.D.N. Kee [et al.] // *Anesth Analg.* – 1997. – Vol. 85, № 6. – P. 1294–1298.
137. Wanna, O. A comparison of propofol and ketamine as induction agents for cesarean section / O. Wanna, T. Werawatganon, S. Piriyaikitphaiboon // *Journal-medical association of Thailand.* – 2004. – Vol. 87, № 7. – P. 774–779.
138. Low-dose S-ketamine for postoperative pain in cesarean section with spinal anesthesia / E. Suppa [et al.] // *Eur J Anaesthesiol.* – 2007. – Vol. 24, № Supplement 39. – P. 144.
139. Ford, N. Benzodiazepines may reduce the effectiveness of ketamine in the treatment of depression / N. Ford, G. Ludbrook, C. Galletly // *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry.* – 2015. – Vol. 49, № 12. – P. 1227–1227.
140. Ragguett, R.-M. Keeping up with the clinical advances: depression / R.-M. Ragguett, J.K. Tamura, R.S. McIntyre // *CNS Spectr.* – 2019. – Vol. 24, № S1. – P. 25–37.
141. Liriano, F. Ketamine as treatment for post-traumatic stress disorder: a review / F. Liriano, C. Hatten, T.L. Schwartz // *Drugs Context.* – 2019. – Vol. 8. – P. 1–7.
142. Eldufani, J. Nonanesthetic Effects of Ketamine: A Review Article / J. Eldufani, A. Nekoui, G. Blaise // *Am J Med.* – 2018. – Vol. 131, № 12. – P. 1418–1424.
143. Domino, E.F. Pharmacologic effects of CI-581, a new dissociative anesthetic, in man / E.F. Domino, P. Chodoff, G. Corssen // *Clin Pharmacol Ther.* – 1965. – Vol. 6, № 3. – P. 279–291.
144. Ketamine as a Prophylactic Against Stress-Induced Depressive-like Behavior / R.A. Brachman [et al.] // *Biol Psychiatry.* – 2016. – Vol. 79, № 9. – P. 776–786.
145. Effect of low-dose esketamine on pain control and postpartum depression after cesarean section: a retrospective cohort study / Y. Wang [et al.] // *Ann Palliat Med.* – 2022. – Vol. 11, № 1. – P. 45–57.
146. S-ketamine as an adjuvant in patient-controlled intravenous analgesia for preventing postpartum depression: a randomized controlled trial / Y. Han [et al.] // *BMC Anesthesiol.* – 2022. – Vol. 22, № 1. – P. 49.

147. Zigmond, A.S. The Hospital Anxiety and Depression Scale / A.S. Zigmond, R.P. Snaith // *Acta Psychiatr Scand.* – 1983. – Vol. 67, № 6. – P. 361–370.
148. Cox, J.L. Detection of Postnatal Depression / J.L. Cox, J.M. Holden, R. Sagovsky // *British Journal of Psychiatry.* – 1987. – Vol. 150, № 6. – P. 782–786.
149. Likert, R. A Technique for the Measurement of Attitudes / R. Likert // *Archives of Psychology.* – 1932. – № 140. – P. 1–55.
150. Пат. RU 2 342 063 С1 Российская Федерация. / Способ количественной оценки индивидуальных болевых порогов / Т.И. Невидимова, Н.А. Бохан, Д.Н. Коконова.: заявитель и патентообладатель ГУ НИИ психического здоровья ТНЦ СО РАМН. – № 2007108475/14; заявл. 06.03.2007; опубл. 27.12.2008, Бюл. № 36. – 5 с.
151. Calculating the sample size required for developing a clinical prediction model / R.D. Riley [et al.] // *BMJ.* – 2020. – P. m441.
152. Lachin, J.M. Introduction to sample size determination and power analysis for clinical trials / J.M. Lachin // *Control Clin Trials.* – 1981. – Vol. 2, № 2. – P. 93–113.
153. Carvalho, B. Postcesarean delivery analgesia / B. Carvalho, A.J. Butwick // *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* – 2017. – Vol. 31, № 1. – P. 69–79.
154. Ketamine and Other NMDA Antagonists: Early Clinical Trials and Possible Mechanisms in Depression / D.J. Newport [et al.] // *American Journal of Psychiatry.* – 2015. – Vol. 172, № 10. – P. 950–966.
155. Landau, R. Chronic pain after childbirth / R. Landau, L. Bollag, C. Ortner // *Int J Obstet Anesth.* – 2013. – Vol. 22, № 2. – P. 133–145.
156. Gadsden, J. Post-Cesarean Delivery Analgesia / J. Gadsden, S. Hart, A.C. Santos // *Anesth Analg.* – 2005. – Vol. 101, № 5S. – P. S62–S69.
157. Anesthetic management of a repeat cesarean section in a parturient with severe peripartum cardiomyopathy requiring ECMO in a previous pregnancy: a case report / H.P. Chen [et al.] // *Chang Gung Med J.* – 2011. – Vol. 34, № 6. – P. 28–33.
158. Bilateral Ultrasound-Guided Transversus Abdominis Plane Block Combined with Ilioinguinal-Iliohypogastric Nerve Block for Cesarean Delivery Anesthesia / W. Mei [et al.] // *Anesth Analg.* – 2011. – Vol. 113, № 1. – P. 134–137.

159. Effect of Low-Dose Intravenous Ketamine on Prevention of Headache After Spinal Anesthesia in Patients Undergoing Elective Cesarean Section: A Double-Blind Clinical Trial Study / A. Zangouei [et al.] // *Anesth Pain Med.* – 2019. – Vol. In Press, № In Press.
160. Impact of Ketamine on Pain Management in Cesarean Section: A Systematic Review and Meta-Analysis / J. Wang [et al.] // *Pain Physician.* – 2020. – Vol. 23, № 2. – P. 135.
161. The impact of preexisting maternal anxiety on pain and opioid use following cesarean delivery: a retrospective cohort study / J.R. Poehlmann [et al.] // *Am J Obstet Gynecol MFM.* – 2022. – Vol. 4, № 3. – P. 100576.
162. Ghanei, R.G. The relationship between preoperative anxiety and postoperative pain after cesarean section / R.G. Ghanei, K. Rezaei, R. Mahmoodi // *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility.* – 2013. – Vol. 15, № 39. – P. 16–22.
163. Psychosocial Factors of Post-operative Pain Intensity in Women Undergoing Cesarean Section / F. Samadi Marzoni [et al.] // *Shiraz E Med J.* – 2022. – Vol. 23, № 7.
164. Effect of preoperative anxiety on postoperative pain on patients undergoing elective surgery: Prospective cohort study / M. Tadesse [et al.] // *Annals of Medicine & Surgery.* – 2022. – Vol. 73.
165. Ozturk Inal, Z. Effects of preoperative anxiety on postcesarean delivery pain and analgesic consumption: general versus spinal anesthesia / Z. Ozturk Inal, U. Gorkem, H.A. Inal // *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* – 2020. – Vol. 33, № 2. – P. 191–197.
166. Mousavi, F.S. The relationship between postoperative pain after cesarean section with pre and postoperative anxiety / F.S. Mousavi, N. Golmakani, A. Saki // *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility.* – 2016. – Vol. 19, № 24. – P. 1–10.
167. Preoperative anxiety may increase postcesarean delivery pain and analgesic consumption / U. Gorkem [et al.] // *Minerva Anesthesiol.* – 2016. – Vol. 82, № 9. – P. 974–980.

168. Prevalence and associated factors of preoperative anxiety among obstetric patients who underwent cesarean section: A cross-sectional study / Y.A. Ferede [et al.] // *Annals of Medicine & Surgery*. – 2022. – Vol. 74.
169. Predicting Postoperative Pain by Preoperative Pressure Pain Assessment / Y.-W. Hsu [et al.] // *Anesthesiology*. – 2005. – Vol. 103, № 3. – P. 613–618.
170. Сравнение эффективности различных методов обезболивания после операции кесарева сечения: пилотное, рандомизированное клиническое исследование / А.В. Волканевский [и др.] // *Вестник акушерской анестезиологии*. – 2020. – Т. 34, № 8. – С. 16–22.
171. Hodnett, E. Pain and women's satisfaction with the experience of childbirth: A systematic review / E. Hodnett // *Am J Obstet Gynecol*. – 2002. – Vol. 186, № 5. – P. S160–S172.
172. Гуменюк, Е. Г. Чего хотят матери? (К вопросу об удовлетворенности родильниц качеством оказания помощи в родах) / Е.Г. Гуменюк, Е.Ю. Шакурова, Е.М. Шифман // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2007. – Т. 7, № 2. – С. 40–44.
173. Ghetti, C. Physicians' Responses to Patient-Requested Cesarean Delivery / C. Ghetti, B.K.S. Chan, J. Guise // *Birth*. – 2004. – Vol. 31, № 4. – P. 280–284.
174. Combined glutamate and glutamine levels in pain-processing brain regions are associated with individual pain sensitivity / M. Zunhammer [et al.] // *Pain*. – 2016. – Vol. 157, № 10. – P. 2248–2256.
175. Ильичев, Р.И. Качество жизни родильниц в раннем послеоперационном периоде после кесарева сечения / Р.И. Ильичев, А.Н. Кузовлев, В.Т. Долгих // *Вестник СурГУ. Медицина*. – 2021. – Т. 50, № 4. – С. 104–109.
176. Intraoperative intravenous low-dose esketamine improves quality of early recovery after laparoscopic radical resection of colorectal cancer: A prospective, randomized controlled trial / Y. Xu [et al.] // *PLoS One*. – 2023. – Vol. 18, № 6. – P. e0286590.

177. The effect of low-dose ketamine on postoperative quality of recovery in patients undergoing breast cancer surgery: A randomised, placebo-controlled trial / Z. Zhao [et al.] // *Int J Clin Pract.* – 2021. – Vol. 75, № 12.
178. Disentangling the association of depression on the anti-fatigue effects of ketamine / L.N. Saligan [et al.] // *J Affect Disord.* – 2019. – Vol. 244. – P. 42–45.
179. Чурюканов, В.В. Кетамин: «атипичный» антидепрессант, новый эффект старого анальгетика / В.В. Чурюканов, М.В. Чурюканов // *Российский журнал боли.* – 2021. – Т. 19, № 1. – С. 40.
180. Влияет ли обезболивание родов на развитие послеродовой депрессии? / О.В. Рязанова [и др.] // *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии.* – 2028. – Т. 17, № 5. – С. 50–55.
181. Корнетов, Н.А. Послеродовая депрессия – центральная проблема охраны психического здоровья раннего материнства / Н.А. Корнетов // *Бюллетень сибирской медицины.* – 2015. – Т. 14, № 6. – С. 5–24.
182. O'Hara, M.W. Postpartum Depression: Current Status and Future Directions / M.W. O'Hara, J.E. McCabe // *Annu Rev Clin Psychol.* – 2013. – Vol. 9, № 1. – P. 379–407.
183. Measures of preoperative anxiety / A.J. Zemła [et al.] // *Anesteziol Intens Ter.* – 2019. – Vol. 51, № 1. – P. 64–69.
184. Ketamine treatment for refractory anxiety: A systematic review / J.L. Tully [et al.] // *Br J Clin Pharmacol.* – 2022. – Vol. 88, № 10. – P. 4412–4426.
185. A Randomized Trial of an N-methyl-D-aspartate Antagonist in Treatment-Resistant Major Depression / C.A. Zarate [et al.] // *Arch Gen Psychiatry.* – 2006. – Vol. 63, № 8. – P. 856.

## Приложение А

### Госпитальная шкала тревоги и депрессии (HADS)

Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа. Выберите тот из ответов, который соответствует Вашему состоянию, а затем просуммируйте баллы в каждой части.

#### Часть I (оценка уровня ТРЕВОГИ)

1. Я испытываю напряжение, мне не по себе: 3 – все время; 2 – часто; 1 – время от времени, иногда; 0 – совсем не испытываю.
2. Я испытываю страх, кажется, что что-то ужасное может вот-вот случиться: 3 – определенно это так, и страх очень велик; 2 – да, это так, но страх не очень велик; 1 – иногда, но это меня не беспокоит; 0 – совсем не испытываю.
3. Беспокойные мысли крутятся у меня в голове: 3 – постоянно; 2 – большую часть времени; 1 – время от времени и не так часто; 0 – только иногда.
4. Я легко могу присесть и расслабиться: 0 – определенно, это так; 1 – наверно, это так; 2 – лишь изредка, это так; 3 – совсем не могу.
5. Я испытываю внутреннее напряжение или дрожь: 0 – совсем не испытываю; 1 – иногда; 2 – часто; 3 – очень часто.
6. Я испытываю неусидчивость, мне постоянно нужно двигаться: 3 – определенно, это так; 2 – наверно, это так; 1 – лишь в некоторой степени, это так; 0 – совсем не испытываю.
7. У меня бывает внезапное чувство паники: 3 – очень часто; 2 – довольно часто; 1 – не так уж часто; 0 – совсем не бывает.

#### Часть II (оценка уровня ДЕПРЕССИИ)

1. То, что приносило мне большое удовольствие, и сейчас вызывает у меня такое же чувство: 0 – определенно, это так; 1 – наверно, это так; 2 – лишь в очень малой степени, это так; 3 – это совсем не так.
2. Я способен рассмеяться и увидеть в том или ином событии смешное: 0 – определенно, это так; 1 – наверно, это так; 2 – лишь в очень малой степени, это так; 3 – совсем не способен.
3. Я испытываю бодрость: 3 – совсем не испытываю; 2 – очень редко; 1 – иногда; 0 – практически все время.

4. Мне кажется, что я стал все делать очень медленно: 3 – практически все время; 2 – часто; 1 – иногда; 0 – совсем нет.

5. Я не слежу за своей внешностью: 3 – определенно, это так; 2 – я не уделяю этому столько времени, сколько нужно; 1 – может быть, я стал меньше уделять этому времени; 0 – я слежу за собой так же, как и раньше.

6. Я считаю, что мои дела (занятия, увлечения) могут принести мне чувство удовлетворения: 0 – точно так же, как и обычно; 1 – да, но не в той степени, как раньше; 2 – значительно меньше, чем обычно; 3 – совсем так не считаю.

7. Я могу получить удовольствие от хорошей книги, радио- или телепрограммы: 0 – часто; 1 – иногда; 2 – редко; 3 – очень редко.

Количество баллов I \_\_\_\_\_ Количество баллов II \_\_\_\_\_

0–7 баллов – «норма» (отсутствие достоверно выраженных симптомов тревоги и депрессии);

8–10 баллов – «субклинически выраженная тревога / депрессия»;

11 баллов и выше – «клинически выраженная тревога / депрессия».

## Приложение Б

1. Я была способна смеяться и видеть смешные стороны жизни: 0 – так же часто, как и обычно; 1 – немного реже, чем обычно; 2 – однозначно реже, чем обычно; 3 – совсем нет.
2. Я смотрела в будущее с удовольствием: 0 – в той же степени, что и обычно; 1 – меньше, чем обычно; 2 – однозначно меньше, чем обычно; 3 – практически никогда.
3. Я винила себя необоснованно, когда что-то складывалось не так: 3 – да, в большинстве случаев; 2 – да, иногда; 1 – не очень часто; 0 – практически никогда.
4. Я тревожилась и переживала без видимой причины: 0 – практически никогда; 1 – очень редко; 2 – да, иногда; 3 – да, очень часто.
5. Я чувствовала страх и панику без видимой причины: 3 – да, довольно часто; 2 – да, иногда; 1 – нет, нечасто; 0 – практически никогда.
6. Я не справлялась со многими делами: 3 – да, в большинстве случаев я совсем не справлялась; 2 – да, иногда я не справлялась так хорошо, как обычно; 1 – нет, в большинстве случаев я справлялась достаточно хорошо; 0 – нет, я справлялась так же хорошо, как и всегда.
7. Я была так несчастна, что не могла нормально спать: 3 – да, в большинстве случаев; 2 – да, иногда; 1 – не очень часто; 0 – совсем нет.
8. Я чувствовала себя грустной и несчастной: 3 – да, большую часть времени; 2 – да, довольно часто; 1 – не очень часто; 0 – совсем нет.
9. Я была так несчастна, что плакала: 3 – да, большую часть времени; 2 – да, довольно часто; 1 – только иногда; 0 – нет, никогда.
10. Мне приходила в голову мысль причинить себе вред: 1 – да, довольно часто; 2 – иногда; 1 – почти никогда; 0 – никогда.

0–8 баллов – низкая вероятность ПРД;

8–9 баллов – высокая вероятность ПРД (примерно в 86% случаев);

Свыше 13 баллов – 100% вероятность ПРД (при максимуме в 30 баллов).