

*На правах рукописи*



**Спасова Арина Павловна**

**БОЛЕВОЙ СИНДРОМ  
В МЕДИЦИНЕ КРИТИЧЕСКИХ СОСТОЯНИЙ  
И ОНКОЛОГИИ**

3.1.12. – Анестезиология и реаниматология

Автореферат  
диссертации на соискание ученой степени  
доктора медицинских наук

Санкт-Петербург – 2022

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

**Научные консультанты:**

доктор медицинских наук, профессор Корячкин Виктор Анатольевич,  
доктор медицинских наук, профессор Иванов Дмитрий Олегович.

**Официальные оппоненты:**

**Баялиева Айнагуль Жолдошевна**, доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет», кафедра анестезиологии и реаниматологии, медицины катастроф, заведующая.

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

**Любошевский Павел Александрович**, доктор медицинских наук, доцент, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ярославский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра анестезиологии и реаниматологии, заведующий.

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

Защита состоится «23» мая 2022 г. в 10:00 часов на заседании диссертационного совета 21.2.062.01 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (194100, Санкт-Петербург, ул. Литовская, д. 2). С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России (194223, Санкт-Петербург, пр. Мориса Тореза, 39 и на сайте [www.grpmu.org](http://www.grpmu.org))

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2022 г.

Учёный секретарь диссертационного совета

д.м.н., доцент

Пшениснов Константин Викторович

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

В XXI веке болевые синдромы приобрели характер «тихой эпидемии» [Mills S.E. et al., 2019], что явилось неизбежным следствием успехов медицины, предотвращающей смертельный исход многих неизлечимых ранее заболеваний за счет возможности протезирования жизненно важных функций, удлиняющих среднюю продолжительность жизни, однако не решающих проблему боли. Хронические болевые синдромы чаще, чем сами вызывающие их заболевания, являются причиной инвалидности, утраты работоспособности и снижения качества жизни [Domenichiello A.F. et al., 2019]. Следовательно, решение проблемы боли приобретает крайне важное социальное и экономическое значение.

Многочисленные исследования показали, что комплексный мультидисциплинарный подход считается «золотым стандартом» при облегчении боли у пациентов с болевыми синдромами различной этиологии [Cheng J. et al., 2020].

Систематический анализ подходов к облегчению боли показал, что стратегия, основанная на лечении причинного заболевания, не эффективна, поскольку у менее 50% пациентов достигается значимое снижение интенсивности боли [Treede, R.D. et al., 2019]. Эти исследования подняли вопрос об иной стратегии выбора лечения, в которой боль анализируется и лечится согласно основным патофизиологическим механизмам [Baron R. et al., 2017]. Одним из возможных методов определения механизмов боли является определение сенсорного фенотипа пациентов на основе их болевых симптомов, сенсорных признаков, статических и динамических показателей количественного сенсорного тестирования (КСТ). Используя указанный подход, можно выделить сенсорные фенотипы, которые отражают лежащие в их основе болевые механизмы [Teixeira S. et al., 2018]. Такой подход особенно актуален для пациентов со сложными болевыми синдромами и выраженной коморбидностью, например, для пациентов, получающих пожизненное замещение жизненно важной функции с помощью программного гемодиализа, и пациентов, переживших критическое состояние.

Однако достоверной информации о частоте, причинах, особенностях течения и сенсорных фенотипах боли у данной категории пациентов практически нет.

Понимание роли генетики является важным шагом к объяснению различий в пороге боли, толерантности, восприимчивости к хронической боли, объяснения межличностных вариаций эффективности анальгезии [Packiasabapathy S. et al., 2018]. Определение однонуклеотидных полиморфизмов гена *COMT* позволяет прогнозировать уровень восприятия боли и риск хронизации, однако в отечественной литературе опубликовано лишь одно исследование, посвященное влиянию полиморфизмов на послеоперационный болевой синдром [Потапов А.Л. и соавт., 2015].

Таким образом, современные теоретические представления о сенсорных фенотипах боли, появление новых неинвазивных нейрофизиологических методик, оценка роли генетических факторов дают возможность применить персонифицированный подход к пациентам, страдающим болевым синдромом.

### **Степень разработанности темы**

Организация помощи пациентам, страдающим болевыми синдромами в Российской Федерации, осложняется отсутствием документации, регламентирующей её создание, отсутствием эпидемиологических данных, что связано не только с недостаточной представленностью болевых синдромов в МКБ-10, но и с отсутствием статистических форм учёта болевых синдромов в стандартных статистических формах. Необходимость помощи пациентам с болевыми синдромами требует поиска приемлемой модели организации противоболевой помощи в рамках существующих нормативных документов и модели здравоохранения. Исследований о распространенности хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние, и у пациентов на программном гемодиализе, в России не проводилось, как и не изучалось влияние различных факторов риска, способствующих формированию хронической боли у этой категории больных. Возможности статического и динамического термального количественного сенсорного тестирования в определении сенсорного фенотипа и

прогнозирования хронизации боли не изучены. Ген *COMT* содержит полиморфные локусы, однонуклеотидные замены, в которых вносят вклад в межиндивидуальные различия болевой чувствительности, хронизацию боли и реакцию на анальгетики. Отечественных данных по оценке влияния нескольких полиморфизмов гена *COMT* у пациентов с болевыми синдромами нет. Вышеуказанные проблемы свидетельствуют о значимости, важности и целесообразности исследований по оптимизации диагностики боли у пациентов, находящихся в критическом состоянии, и у пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями, что и определило цели и задачи настоящей работы.

### **Цель исследования**

Повысить эффективность диагностики болевого синдрома у пациентов в критическом состоянии и у онкологических больных путем использования электрофизиологических, генетических методов, разработки и внедрения организационных решений.

### **Задачи исследования**

1. Выявить наличие болевого синдрома и эмоциональных переживаний у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии после перевода в профильное отделение.
2. Оценить клиническую значимость шкалы диагностики боли у пациентов в критическом состоянии в отделении реанимации и интенсивной терапии, находящихся на искусственной вентиляции легких.
3. Выявить изменения в скелетных мышцах конечностей у пациентов при длительном постельном режиме в связи с критическим состоянием во время госпитализации в отделении реанимации и интенсивной терапии.
4. Оценить значимость термального количественного сенсорного тестирования в выявлении факторов риска и прогнозировании хронической боли у пациентов, переживших критическое состояние.

5. Установить связь между длительностью искусственной вентиляции легких в отделении реанимации и интенсивной терапии и поражением крупных суставов у пациентов, находившихся в критическом состоянии.

6. Определить факторы риска, влияющие на развитие и тяжесть диализной полинейропатии и возникновение синдрома крампи у пациентов с терминальной стадией хронической болезни почек во время диализа.

7. Определить влияние полиморфизма гена катехол-о-метилтрансферазы на формирование болевого синдрома и эффективность обезболивания у онкологических больных.

8. Разработать комплекс мероприятий, направленный на совершенствование лечения хронического болевого синдрома в Республике Карелия.

### **Научная новизна исследования**

Научно доказано, что использование шкалы диагностики боли у пациента в критическом состоянии (CROT) позволяет диагностировать болевой синдром у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), находящихся на искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Впервые установлено, что статические и динамические параметры температурного количественного сенсорного тестирования у пациентов, перенесших критическое состояние, имеют прогностическую ценность как предикторы развития хронической боли. Впервые определены сенсорные фенотипы и факторы риска их формирования у пациентов, перенесших критическое состояние. Научно обосновано, что проведение длительной ИВЛ сопряжено с поражением крупных суставов конечностей. Впервые научно обосновано и доказано, что комплексное применение амплитудно-спектральных и нелинейных параметров поверхностной интерференционной электронейромиографии, а также измерение параметров импульсации двигательных единиц позволяют верифицировать полинейромиопатию у пациентов, перенесших критическое состояние. Впервые установлено, что развитию диализной полинейропатии способствуют

гиперфосфатемия и гиперплазия паращитовидных желез. Научно доказано, что полиморфизмы гена *COMT* позволяет прогнозировать степень интенсивности и риск формирования хронической боли на всех этапах лечения пациента с онкологической патологией. Впервые в России разработан и научно обоснован комплекс мероприятий, направленный на совершенствование лечения хронической боли, включающий создание регистра пациентов с хронической болью и двухуровневую систему маршрутизации.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Результаты исследования в значительной степени уточняют и дополняют сведения о факторах риска, стадийности формирования, сенсорных фенотипах и клинических проявлениях хронической боли у пациентов, перенесших критическое состояние. Выделены сенсорные фенотипы интенсивного болевого синдрома и их связь с минерально-костными нарушениями у пациентов, находящихся на хроническом программном гемодиализе. Доказано влияние мутации в экзоне rs4680 гена катехол-о-метилтрансферазы на ноцицептивный, нейропатический и дисфункциональный механизмы формирования как острой, так и хронической боли у онкологических больных.

Установлено, что тревожность и болевой синдром являются наиболее часто встречающимися симптомами, беспокоящими пациентов во время и после пребывания в ОРИТ. При использовании шкалы оценки боли у пациентов в критическом состоянии увеличивается частота выявления боли и, в среднем в 2,5 раза, применение наркотических анальгетиков. При длительном постельном режиме в связи с критическим состоянием у пациентов развивается полинейромиопатия, клинически проявляющаяся слабостью мышц и контрактурами суставов. Наиболее значимыми прогностическими факторами риска развития хронического болевого синдрома у пациентов, перенесших критическое состояние, являются наличие боли до госпитализации, длительность пребывания в ОРИТ и длительность ИВЛ, а также уровень С-реактивного белка, наличие плеврального дренажа, тревога и депрессия. Использование статического

и динамического термального количественного сенсорного тестирования у пациентов, перенесших критическое состояние, позволяет, при помощи разработанных формул, прогнозировать риск развития хронической боли. Установлено, что факторами риска синдрома крампи во время гемодиализа являются стаж гемодиализа, наличие сахарного диабета, величина междиализной прибавки массы тела, выраженность артериальной гипотонии во время диализа, гиперфосфатемия. Зависимость частоты синдрома крампи от пола пациента, плазменных уровней кальция и паратгормона отсутствует. Факторами, способствующими развитию диализной полинейропатии, является стаж диализа, возраст и гиперфосфатемия. Установлено, что полиморфизмы гена *COMT* влияют на потребность в наркотических анальгетиках во время оперативного вмешательства, в послеоперационном периоде и при облегчении хронической онкологической боли, а также на показатели статического и динамического сенсорного тестирования. Подразделения по лечению боли в многопрофильном стационаре позволяют улучшить результаты противоболевой терапии и повысить качество жизни пациентов. Создание регистров пациентов с неонкологической и онкологической болью позволяет осуществлять учет и динамическое наблюдение за пациентами.

### **Методология и методы исследования**

При проведении исследования и написании текста диссертации основой явилось последовательное применение методов научного познания с использованием принципов доказательной медицины. Сбор и обработка данных, полученных в ходе исследования, проводились в соответствии с разработанным автором дизайном исследования. В исследовании использовались лабораторные, клинические, инструментальные и статистические методы. Объект исследования – пациенты, страдающие болью, предмет исследования – методики диагностики боли.



### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Использование индекса анальгезии-ноцицепции и шкалы оценки боли у пациентов без сознания в критическом состоянии, находящихся на искусственной вентиляции легких, позволяет объективизировать болевой синдром. Тревожность и болевой синдром – наиболее часто встречающиеся симптомы, беспокоящие пациентов во время пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

2. Изменения в ноцицептивной системе, выявленные при статическом и динамическом термальном количественном сенсорном тестировании у пациентов, перенесших критическое состояние, позволяют при помощи разработанных формул прогнозировать вероятность развития хронической боли. Наличие боли до госпитализации, длительность искусственной вентиляции легких и пребывания в ОРИТ, уровень С-реактивного белка и наличие плеврального дренажа являются факторами риска развития хронической боли.

3. Полинейромиопатия и болевой синдром развиваются при пребывании пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии более двух недель. Поражение крупных суставов конечностей у пациентов в отделении реанимации и интенсивной терапии напрямую сопряжено с длительностью искусственной вентиляции легких.

4. Стаж гемодиализа, наличие сахарного диабета, величина междиализной прибавки массы тела, артериальная гипотония во время диализа, гиперфосфатемия являются факторами риска синдрома крампи. Возраст, пол, стаж гемодиализа, гиперфосфатемия, уровень фактора роста фибробластов 23 являются факторами риска диализной полинейропатии.

5. Наличие гаплотипов гена *COMT*, несущих мутантные аллели в экзоне rs4680, интроне rs740603, промоторе rs2097603, влияет на потребление наркотических анальгетиков в периоперационном периоде. На сенсорные и аффективные характеристики хронической боли, выраженность нейропатического компонента боли и параметры температурного сенсорного тестирования значимо влияет мутантный аллель rs4680 гена *COMT*.

6. Разработанный в Республике Карелия комплекс мероприятий, направленный на совершенствование организации и оказания противоболевой помощи, способствует улучшению качества терапии хронической боли.

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Степень достоверности полученных результатов определяется обобщением научной литературы, достаточным количеством клинических наблюдений, репрезентативностью выборки, наличием групп сравнения, применением современных методов обследования и методик обработки полученных цифровых данных.

Методы исследования связаны с поставленной целью и задачами работы. Статистический анализ данных включал методы описательной статистики – расчет параметров центральных тенденций и вариабельности числовых показателей, оценку абсолютных и относительных частот в случае показателей категориального и бинарного типов. Тестирование гипотезы о различии средних двух групп проводилось с помощью Т-критерия Стьюдента. В случае статистически значимого отклонения выборочного распределения от нормального для проверки значимости межгруппового различия использовались непараметрические методы (Манна – Уитни или Краскела – Уоллиса). Гипотеза о статистической значимости межгруппового различия частот проверялась с помощью критерия  $\chi^2$ . Уровень значимости был принят равным 0,05. Для обработки результатов термального количественного сенсорного тестирования групп использовался иерархический кластерный анализ методом WARD.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на XIX-ой Российской научно-практической конференции с международным участием «Боль: междисциплинарная проблема» (Екатеринбург, 2013), Международной конференции «Боль в Балтии» (Таллинн, Эстония, 2013), XXVII-ой научно-практической конференции хирургов Республики Карелия «Малоинвазивные технологии в хирургии» (Петрозаводск, 2014), XII-ой и XIII-ой Всероссийской конференции «Стандарты и индивидуальные подходы в анестезиологии и

реаниматологии» (Геленджик, 2015, 2016), XXI-ой Российской научно-практической конференции с международным участием «Лечение боли: успехи и проблемы» (Казань, 2015), IV-ой Всероссийской научно-практической конференции «Паллиативная медицинская помощь в Российской Федерации» (Петрозаводск, 2016), XV-ом и XIX-ом съездах Федерации анестезиологов и реаниматологов России (Москва (2016, 2021), Международном Балтийском форуме «Актуальные проблемы анестезиологии и реаниматологии» (Светлогорск, 2016), IX-ом Всероссийском образовательном конгрессе «Анестезия и реанимация в акушерстве и неонатологии» (Москва, 2016), «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт-Петербург 2018), XXV-ой Российской научно-практической конференции с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию» (Казань, 2019), Северо-Западной научно-практической конференции «Медицинский институт ПетрГУ опорный университет России: институт, устремленный в будущее» (Петрозаводск, 2019), III-ем съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестёр-анестезистов и IX-ом Балтийском Форуме «Актуальные проблемы современной медицины» (Санкт-Петербург, 2019), научно-образовательной конференции «Актуальные вопросы и инновационные технологии в анестезиологии и реаниматологии» (Санкт-Петербург, 2020), IV-м съезде анестезиологов-реаниматологов Северо-Запада с участием медицинских сестёр-анестезистов (Санкт-Петербург, 2021).

Апробация диссертации проведена на совместном заседании кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени проф. В.И. Гордеева и кафедры анестезиологии, реаниматологии и неотложной педиатрии имени ФП и ДПО Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Полученные научные данные используются в клинической практике врачей ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова», ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер», ГБУЗ РК «Больница скорой медицинской помощи Петрозаводска». Материалы работы используются в лекциях и практических занятиях, проводимых со студентами IV-го и VI-го курсов педиатрического и лечебного факультетов ФГБОУ ВО СПбГПМУ Минздрава России. Результаты работы внедрены в учебный процесс на курсе критической и респираторной медицины кафедры лучевой диагностики и лучевой терапии с курсом критической и респираторной медицины и на кафедре госпитальной терапии медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Министерства науки и высшего образования России и используются при проведении лекций и практических занятий со студентами V-го и VI-го курсов, обучающихся по специальности «Лечебное дело», «Педиатрия», и врачей, проходящих специализацию по программе повышения квалификации.

### **Публикации по теме исследования**

По теме диссертационного исследования опубликовано 36 печатных работ в журналах и сборниках, из них 19 статей – в изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Российской Федерации для опубликования диссертационных работ, из них 4 статьи входят в библиографическую базу Scopus, четыре монографии.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, 8 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы и приложений. Текст диссертации изложен на 313 страницах, иллюстрирован 70 рисунками, содержит 71 таблицу. Библиографический список включает 360 источников литературы, из них – 21 отечественных, 339 – зарубежных авторов.

### **Личный вклад автора в проведение исследования**

Автором лично разработаны цель, задачи и дизайн исследования. Соискатель лично занималась лечением всех пациентов, включенных в исследование, выполняла инструментальные и нейрофизиологические исследования у пациентов, страдающих болью. Автором произведен обзор литературных источников по тематике исследования, проведен набор, анализ и интерпретация фактического материала. Автор лично проводила статистический анализ полученных цифровых данных. Соискатель лично сформулировала выводы работы и практические рекомендации.

## **СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материал и методы**

На проведение одноцентрового открытого когортного обсервационного контролируемого проспективного продольного исследования, выполненного на базе Медицинского института ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет» Минобрнауки России в период 2012 г. по 2021 г., было получено одобрение Локального этического комитета ФГБОУ ВО «СПбГПМУ» Минздрава России.

Дизайн: одноцентровое открытое когортное обсервационное контролируемое проспективное продольное исследование в параллельных группах.

### **Эпидемиологические аспекты противоболевой службы**

Эпидемиологические аспекты хронического онкологического болевого синдрома изучались по статистическим отчетам кабинета противоболевой терапии Республиканского онкологического диспансера (Петрозаводск), в котором наблюдались более 10000 человек. Детально были изучены случайным образом выбранные 400 медицинских карт пациентов, страдающих болевым синдромом, связанным со злокачественным новообразованием. За период 2013–2017 гг. были проанализированы 15708 выездов бригады для оказания помощи на дому в плановом порядке и при прорывах боли с целью коррекции проводимой анальгетической

терапии, из которых детально изучено 340 медицинских карт. На базе ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова» в 2004 г. была создана группа по лечению хронических болевых синдромов. За период 2012–2020 гг. обследовано 1823 пациента ГБУЗ РК «Республиканская больница имени В.А. Баранова», из которых 1057 (58%) страдали хроническими болями в спине, 218 (12%) – болевыми полинейропатиями, 182 (10%) – постхирургическими болевыми синдромами (включая фантомный болевой синдром), 36 (2%) – постгерпетической невралгией, 146 (8%) – болевыми синдромами при болезнях соединительной ткани, 183 (10%) – острой болью. На региональном уровне был создан регистр пациентов с хроническими онкологическими и неонкологическими болевыми синдромами. Для пациентов была составлена форма «Дневника боли».

### Клиническая характеристика больных

Всего был обследовано 1187 пациентов, общие характеристики которых представлены в Таблице 1.

Сопутствующую патологию, диагностированную в соответствии с классификациями, принятыми в России, имели 82% пациентов. Наиболее часто встречалась такая соматическая патология, как гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, хроническая сердечная недостаточность, хроническая обструктивная болезнь легких.

Таблица 1 – Общая характеристика обследованных больных

Характеристика пациентов	Группа пациентов	
	Основная (n = 691)	Контрольная (n = 496)
Возраст (г.)	58±9,8	60,5±8,4
Пол (м/ж)	347/344	250/246
ИМТ (кг/м <sup>2</sup> )	28±1,2	27±1,8
ASA II / III	75/121	85/130

ИМТ – индекс массы тела, ASA – классификации Американского общества анестезиологов.

Для оценки исходных сопутствующих заболеваний использовали индекс коморбидности М. Чарлсон (ИКЧ). Также были зарегистрированы любые хирургические вмешательства или травмы, которые потенциально могли бы вызвать хроническую боль.

**Критерии включения и исключения.** Критерии включения в исследование: добровольное информированное согласие пациента; возраст 18–75 лет, минимальная длительность пребывания в ОРИТ 3 дня и более, при поступлении в ОРИТ длительность ИВЛ – 48 часов и более, оценка состояния тяжести пациентов на момент поступления в ОРИТ по шкале APACHE II  $\geq 7$  баллов. Критерии исключения: нарушение протокола исследования, острое нарушение мозгового кровообращения, травматические повреждения головного и спинного мозга, термическая травма, кардиохирургические вмешательства, психические расстройства в анамнезе, отказ или неспособность заполнить опросники.

Фактические и эмоциональные переживания у пациентов после перевода из ОРИТ в профильное отделение устанавливали на основании жалоб пациентов, предъявляемых во время пребывания в ОРИТ, на тревогу, болевой синдром, неприятные ощущения, связанные с дренажами и нахождением интубационной трубки в трахее, жажду, голод.

Продолжительность искусственной вентиляции легких определяли как количество дней, в течение которых пациенту требовалась инвазивная респираторная поддержка. Продолжительность пребывания в ОРИТ определяли как количество полных дней, в течение которых пациент проходил лечение в отделении интенсивной терапии и реанимации. Продолжительность пребывания в стационаре определялась как общее количество дней со дня первоначального поступления до выписки из больницы.

**Методы оценки боли.** Оценку болевого синдрома у пациентов в критическом состоянии проводили с использованием шкалы оценки боли при критическом состоянии (CROT), после перевода из ОРИТ использовали краткий опросник боли. Индекс анальгезии-ноцицепции определяли при помощи аппарата «ANI-Monitor» (MetroDoloris®, Франция). Хронический болевой синдром после

перенесенного критического состояния определяли через 6 и 12 мес. после выписки из стационара. Оценка интенсивности и локализации боли проводилась по краткому болевому опроснику со встроенной числовой рейтинговой шкалой (ЧРШ). Нейропатический компонент боли оценивали по опроснику PainDetect. Для детальной оценки болевых ощущений при хронической боли у онкологических пациентов использовали опросник McGill.

Степень седации определяли по шкале седации-ажитации Ричмонда. Для выявления тревоги и депрессии использовали опросник HADS.

### **Инструментальные методы исследования**

Неинвазивное артериальное давление и частоту сердечных сокращений (ЧСС) регистрировали у пациентов с помощью полифункциональных мониторов.

Для оценки функционального состояния скелетных мышц у пациентов в критическом состоянии регистрировали поверхностную интерференционную ЭМГ (иЭМГ) с помощью электромиографа Нейро-МВП-8 (ООО «Нейрософт», Иваново, Россия). Рассчитывали фрактальную размерность ( $D$ ), корреляционную размерность ( $D_c$ ) и корреляционную энтропию ( $K_2$ ). Регистрировали активность потенциалов действия двигательных единиц. Анализировали средний межимпульсный интервал –  $X$  (мс); среднюю частоту импульсации –  $f$  (имп/с); длительность и амплитуду ПДДЕ. Для количественного сенсорного тестирования пользовался нейросенсорный анализатор TSA-II со стандартным термодом 30\*9\*30 мм (Medoc, Ramat Yishai, Israel). Оценивали пороги обнаружения холода (CDT); пороги обнаружения тепла (WDT); парадоксальные тепловые ощущения (PHS); пороги холодовой боли (CPT) и пороги тепловой боли (HPT), условную модуляцию боли. Измерения температурных порогов и боли исследовали в ключевых сенсорных точках  $L_5$  на нижней и  $S_6$  на верхней конечностях.

Междиализную прибавку массы тела определяли по формуле:

$МДП = МТ1 (кг) - МТ2 (кг)$ , где: МДП – междиализная прибавка массы тела, МТ1 – масса тела после предыдущего гемодиализа, МТ2 – масса тела перед последующим гемодиализом.



**Методы биохимического исследования крови.** В сыворотке крови определяли содержание С-реактивного белка (СРБ), фосфора, общего кальция концентрации мочевины и креатинина, паратгормона. Пациентам на программном гемодиализе в сыворотке крови определяли специфические маркеры: FGF23 с применением моноклональных антител к полной молекуле FGF23; Klotho с использованием анти-Klotho антител; 25(ОН)Д; OPG; TRAP; CrossLaps; OC; CICP.

**Методы генотипирования.** Генотипирование проводилось по полиморфным маркерам гена катехол-о-метилтрансферазы COMT: rs4680 (1222G>A, экзон 4 гена *COMT* rs740603 (-4873G>A, интрон 1 гена *COMT*), rs2097603 (-21958A>G, промотор гена *COMT*), rs4633 (186C>T, экзон 3 гена *COMT*). ДНК выделяли из 700 мкл венозной крови с помощью набора для выделения тотальной ДНК «InnuPREP DNA MicroKit» («Analytik Jena», Германия).

**Статистическая обработка** данных, полученных в ходе исследования, включала описательную статистику, корреляционный анализ, а также параметрические и непараметрические критерии проверки гипотез о статистической достоверности различия двух и более групп. Для обработки результатов термального количественного сенсорного тестирования групп использовался иерархический кластерный анализ (ИКА) методом WARD. Статистический анализ данных проводился средствами программного пакета Statistica v.12, а также с использованием стандартных библиотек и специально написанных скриптов в программной среде R.

## **Результаты собственных исследований**

### **Оценка состояния пациентов, находившихся в критическом состоянии**

После перевода из ОРИТ в профильное отделение было опрошено 150 пациентов, которые указали, что наиболее тягостными симптомами были тревога (59%) и болевой синдром (50%).

Было установлено, что индекс анальгезии-ноцицепции эффективен в обнаружении боли у пациентов, находящихся на ИВЛ. По нашим наблюдениям

показатели индекса анальгезии-ноцицепции снижались во время санации трахеобронхиального дерева в среднем на 49,9%, при повороте пациента на бок – на 59,8% по сравнению с исходными значениями. Мы обнаружили взаимосвязь изменений уровней САД и ЧСС в ответ на действие стрессовых раздражителей (Таблица 2).

Таблица 2 – Изменение индекса анальгезии-ноцицепции, САД и ЧСС при санации трахеобронхиального дерева и повороте на бок

Показатели	Исходное состояние	На фоне манипуляции	После манипуляции
Санация трахеобронхиального дерева			
ANI	65,25±6,4	32,62±3,3*	67,9±5,7
САД, мм рт.ст.	79,73±7,25	97,95±9,33*	80,96±7,96
ЧСС, уд./мин	83,36±16,31	96,64±17,58*	85,91±17,83
Поворот на бок			
ANI	64,55±5,5	38,62±3,6*	66,7±5,1
САД, мм рт.ст.	74,37±8,7	100,95±9,3*	78,69±9,7
ЧСС, уд./мин	86,6±16,3	98,61±15,8*	80,8±18,8

Для оценки боли у пациентов в критическом состоянии была внедрена в работу ОРИТ шкала оценки боли при критическом состоянии, использование которой у 93 пациентов показало, что её внедрение в три раза улучшило диагностику болевого синдрома и достоверно в 2,5 раза увеличило использование наркотических анальгетиков по сравнению с типичной практикой.

В группе пациентов в критическом состоянии спектрально-амплитудные параметры иЭМГ были ниже на 30% по сравнению с аналогичными параметрами у контрольной группы во всех исследуемых мышцах. Установлено, что в динамике параметров иЭМГ у больных в критическом состоянии наблюдается определенная этапность. Так, в первые две недели критического состояния наряду

с уменьшением фрактальной размерности, свидетельствующей о повышенной синхронизацией двигательных единиц, появляются отдельные «гигантские» потенциалы действия двигательных единиц, характерные для полинейропатии. Далее, в течение 21–100 суток наблюдалось постепенное увеличение всех показателей ЭМГ, что указывает на присоединение миопатического процесса (Таблица 3).

Таблица 3 – Параметры ЭМГ мышц конечностей у больных в критическом состоянии в зависимости от длительности постельного режима

Длительность постельного режима (сутки)	Параметры иЭМГ			
	Фрактальная размерность (D)	Корреляционная размерность (Dc)	Корреляционная энтропия (K <sub>2</sub> )	Частота спектра (MNF, Гц),
Двуглавая мышца плеча				
0–40	1,722±0,09 (1,721)*	4,148±0,75 (4,29)*	5,87±2,62 (4,49)	133,06±28,19 (134,0)
41–100	1,752±0,04 (1,735)	4,249±0,88 (4,378)	5,10±1,93 (4,06)	126,52±23,79 (125,3)
100 и более	1,690±0,20 (1,657)	4,252±0,93 (3,812)	7,34±3,13 (4,61)	129,25±37,68 (104,5)
Икроножная мышца				
0–40	1,755±0,08 (1,762)	4,415±1,22 (5,763)	6,40±2,65 (4,818)	191,467±49,44 (198,5)
41–100	1,792±0,02 (1,786)	4,691±0,32 (4,751)	5,65±0,67 (6,056)	243,6±29,34 (254)
100 и более	1,789±0,04 (1,764)	5,019±1,47 (5,201)	7,33±2,55 (9,761)	202,8±43,31 (212)

*Примечание:* представлены средние значения, стандартное отклонение, в скобках – медиана. \* –  $p < 0,05$  по сравнению с группой здоровых испытуемых.

Комплексное применение амплитудно-спектральных и нелинейных параметров поверхностной иЭМГ, а также измерение параметров импульсации двигательных единиц позволили выявить полинейромиопатию у пациентов, перенесших критические состояния.

### **Факторы риска и особенности хронического болевого синдрома у пациентов, переживших критическое состояние**

Хронический болевой синдром у 112 больных, перенесших критическое состояние, сформировался через 6 мес. у 56%, через 12 мес. – у 59% пациентов. На формирование ХБС оказывали влияние наличие боли до госпитализации, длительность ИВЛ, длительность пребывания в ОРИТ и уровень С-реактивного белка (Таблица 4).

Таблица 4 – Основные показатели пациентов с хроническим болевым синдромом и без хронической боли через 6 мес.

Характеристики	n	Боль имелаась	n	Боль отсутствовала	p
		Med (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )		Med (Q <sub>1</sub> ; Q <sub>3</sub> )	
*Возраст, лет	55	51,0±14,8*	40	46,5±13,1*	0,113
Длительность ИВЛ, сут.	55	16,0 (7,0; 32,0)	40	5,0 (3,0; 10,0)	<0,0001
Уровень СРБ, сут.	55	223,0 (182,0; 320,0)	40	198,5 (121,8,0; 232,0)	0,026
Длительность нахождения					
в ОРИТ, сут.	55	22,0 (12,0; 44,0)	40	12,0 (7,0; 16,0)	<0,0001
в стационаре, сут.	55	49,0 (32,0; 68,0)	40	28,0 (19,5; 41,0)	<0,0001

Примечание: \* – результаты представлены для возраста как среднее ± станд. откл.

К концу года наблюдения за пациентами, пережившими критическое состояние, интенсивность хронической боли снижалась. Получена прогностическая формула для отношения шансов развития боли через 6 мес.:

$$\text{ОШ} = \exp(-0,864 + 0,079 \times \text{Длительность ИВЛ}).$$

Установлена связь между длительностью ИВЛ и поражением крупных суставов, причём количество вовлеченных в болевой синдром суставов прогрессивно увеличивается по мере увеличения длительности респираторной поддержки. Так, 75% пациентов с поражением одного плечевого сустава находились на ИВЛ менее 2-х недель, тогда как 75% пациентов с поражением 2-х плечевых суставов находились на ИВЛ более 2-х недель. У 34% пациентов выявлено наличие нейропатического компонента боли.

### **Термальное количественное сенсорное тестирование у пациентов, переживших критическое состояние**

У пациентов, переживших критическое состояние, установлено значимое различие показателей термального количественного сенсорного тестирования для всех температурных порогов обнаружения, болевых порогов, величины условной модуляции боли для дерматомов L<sub>5</sub> и C<sub>6</sub> в зависимости от длительности респираторной поддержки и тяжести критического состояния по шкале SOFA. Болевой синдром характеризовался наличием спонтанной боли, потерей теплового и механического обнаружения, а также усиленной болевой реакцией на ноцицептивные (гиперальгезия) и не ноцицептивные (аллодиния) раздражители. Сенсорные симптомы значимо изменялись в зависимости от длительности ИВЛ, времени пребывания в ОРИТ, оценки по шкале SOFA.

При термальном статическом количественном сенсорном тестировании выделено два типа пациентов, перенесших критическое состояние: пациенты, которые в основном имеют потерю чувствительности, т.е. демонстрируют деафферентацию ноцицепторов (2 и 4 кластер), и пациенты, у которых не наблюдается потеря сенсорной функции (3 кластер), т.е. сохранялись или даже сенсibilизировались ноцицепторы (Рисунок 1). При динамическом термальном количественном сенсорном тестировании показатель условной модуляции боли изменялся тем больше, чем дольше сохранялось критическое состояние

По нашим данным, в формировании сенсорного фенотипа у пациентов с болевым синдромом после перенесенного критического состояния четко

прослеживалась этапность: в течение первых двух недель пребывания в ОРИТ на ИВЛ формировался сенсорный фенотип «раздражительного» ноцицептора, при длительности критического состояния более 3-4 недель сенсорный фенотип соответствовал «деафферентационному» ноцицептору (Рисунок 2а).

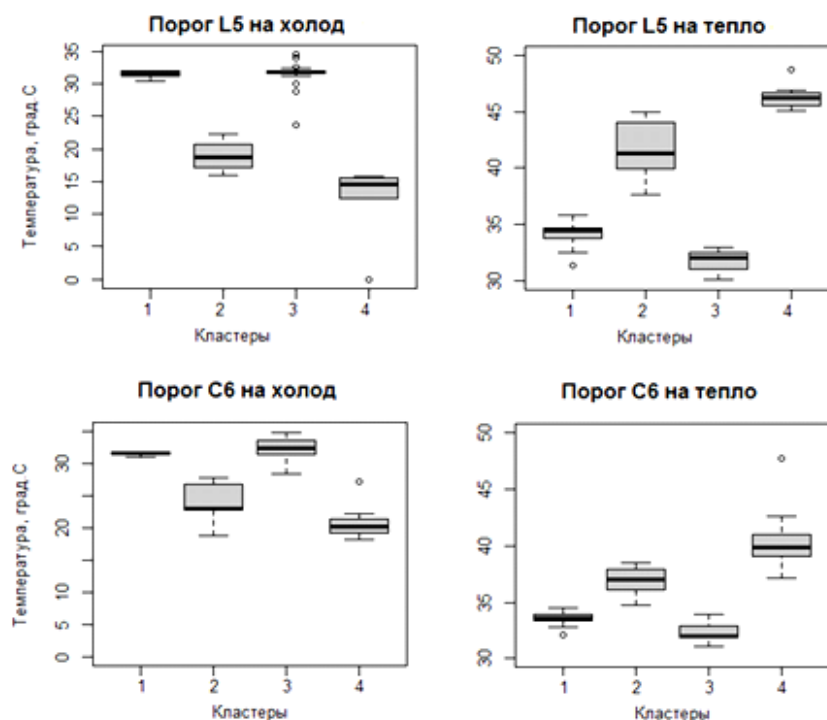


Рисунок 1 – Сравнение распределений значения порогов обнаружения на холод и тепло между кластерами.

Выделение двух типов изменений ноцицепторной функции определяет выбор препарата для облегчения боли. Учёт изменений условной модуляции боли при её сниженной эффективности позволяет предположить, что бóльшую пользу для нормализации этого показателя принесут ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина. На основании параметров количественного сенсорного тестирования разработаны две прогностические модели риска развития хронической боли через 6 мес. после перенесенного критического состояния.

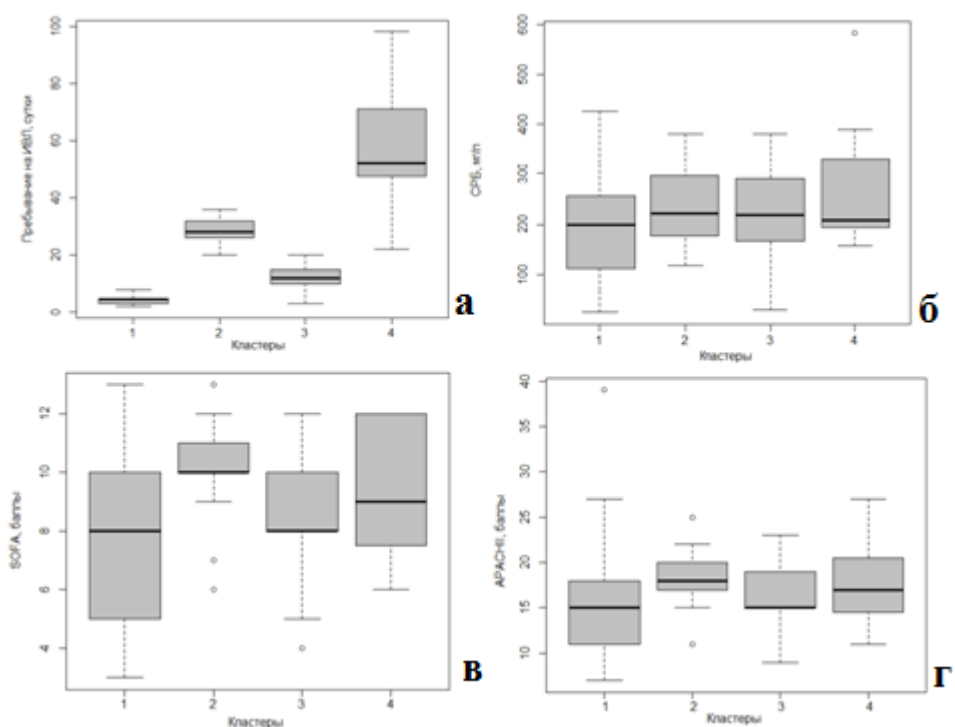


Рисунок 2 – Сравнение длительности пребывания на ИВЛ (2а), уровнем СРБ (2б), баллов по шкалам SOFA (2в) и APACHE II (2г) между пациентами 4 кластеров.

### **Диализная полинейропатия и синдром крампи у пациентов с терминальной стадией хронической почечной недостаточности**

Установлено, что боли по типу крампи во время сеанса гемодиализа возникали в среднем у 54% пациентов, с увеличением стажа гемодиализа количество пациентов увеличивалось до 80%. Шансы развития синдрома крампи среди больных с уровнем фосфора менее 1,7 ммоль/л оказались приблизительно в два раза ниже по сравнению с пациентами, у которых уровень фосфора был более 1,7 ммоль/л.

При изучении хронической боли у пациентов на программном гемодиализе установлено, что практически 100% пациентов испытывают боль, интенсивность которой увеличивалась со стажем диализного лечения. Факторами, способствующими формированию боли, являлись женский пол, а также выраженность тревоги и депрессии. При иерархическом кластерном анализе выборки по показателям количественного сенсорного тестирования

получено статистически значимое различие по средним значениям всех термальных порогов обнаружения и боли. Также кластеры статистически значимо различались по средним значениям оценок тревоги и депрессии, интенсивности боли, выраженности спонтанной и стимулзависимой боли.

Нарушения минерального обмена, особенно гиперфосфатемия и повышение уровня фосфотонинов, влияли на формирование хронической боли. С учётом появления лабораторных методов определения новых белков с гормональной активностью, которые регулируют минерально-костный гомеостаз с помощью ПТГ-независимого механизма, на выборке из 42 пациентов было изучено влияние маркеров костного обмена на интенсивность болевого синдрома. Статистически значимые различия по интенсивности боли были получены с уровнями FGF23, являющегося маркером нарушения фосфорного обмена и остеокальцина – маркера костеобразования. Принципиально важен тот факт, что выявленные факторы риска развития диализной полинейропатии – потенциально модифицируемые.

### **Влияние полиморфизма гена катехол-о-метилтрансферазы на формирование болевого синдрома и эффективность анальгезии**

При изучении полиморфизмов гена *COMT* у пациентов, оперированных по поводу онкологической патологии (II–IV стадии) установлено, что частота генотипа по миссенс-мутации в экзоне rs4680 в целом по изученной выборке соответствует их частотам в европейской популяции. Оказалось, что наличие однонуклеотидных полиморфизмов гена *COMT* в экзоне rs4680, интронах rs740603, rs4633 значимо влияют на интенсивность послеоперационной боли (Рисунок 3) и степень выраженности тревоги.

У носителей гаплотипов AA-AA-AG, GA-AA-AG по локусам rs4680, rs740603 и rs2097603 зарегистрирована более низкая требуемая доза фентанила во время оперативного вмешательства, по сравнению с носителями альтернативных гаплотипов. Гаплотип AA-AA-AG гена *COMT*, построенный из rs4680, rs740603, rs2075507, связан с увеличением потребности в суточной



дозировке морфина в послеоперационном периоде. Хронический болевой синдром сформировался у 68% из наблюдаемой выборки. Наличие мутантного аллеля по экзону rs4680 гена *COMT* значимо влияло на интенсивность (Рисунок 4), сенсорные, аффективные характеристики боли и выраженность нейропатического компонента.

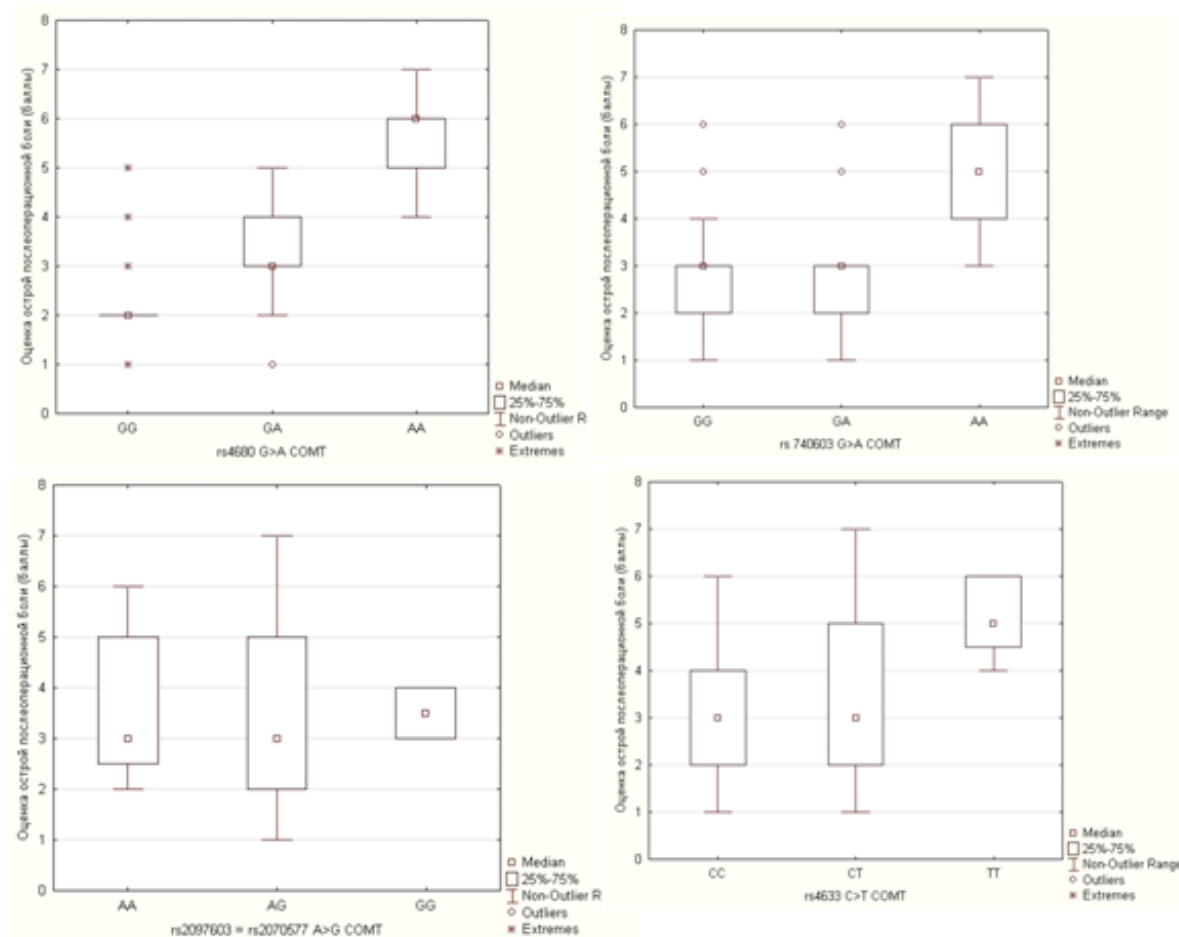


Рисунок 3 – Выраженность послеоперационного болевого синдрома по числовой рейтинговой шкале в подгруппах с указанными генотипами.

Остальные мутации в интронах rs740603 и rs4633 оказывали влияние на аффективный компонент без влияния на сенсорный компонент боли. Наблюдаемые изменения для экзона rs4680 укладываются в доминантную модель наследования, для интронов rs740603 и rs4633, промотора rs2097603 – в рецессивную модель наследования вариантных аллелей.

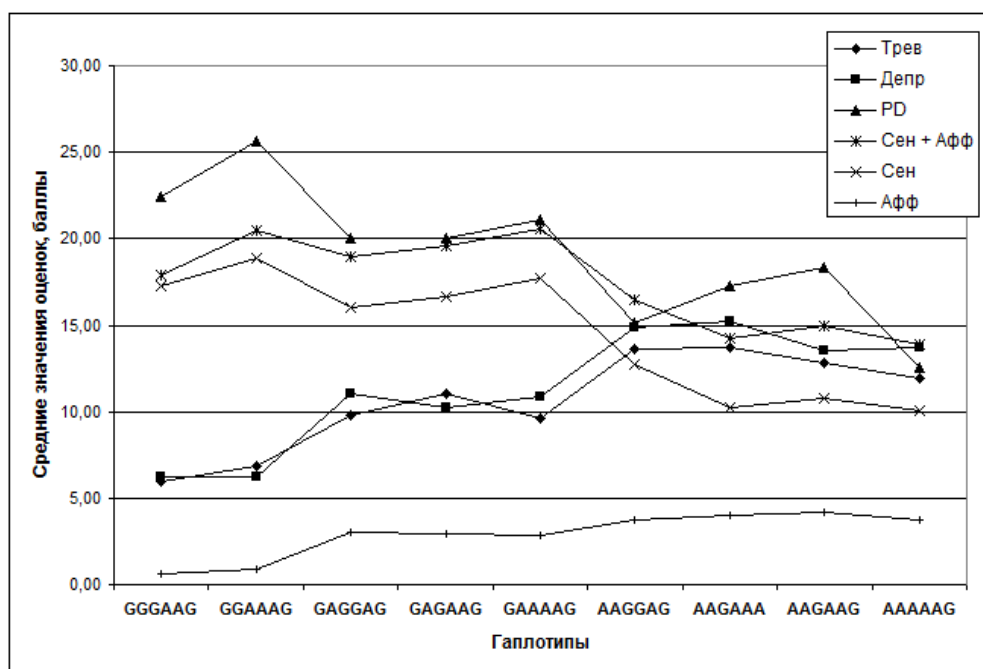


Рисунок 4 – Зависимость средних значений оценок боли и их компонентов от гаплотипов по трем локусам гена *COMT*.

Уровень тревоги у пациентов с генотипом, содержащим мутантный аллель, по всем изучаемым полиморфизмам выше по сравнению с диким вариантом генотипа, и соответствовал клинически значимому уровню тревожности. По мере увеличения количества мутаций в трех локусах гена *COMT* увеличивалась интенсивность хронического болевого синдрома, возрастал вклад аффективного компонента боли. Наличие копий мутантного аллеля по трем однонуклеотидным полиморфизмам статистически значимо влияло на дозу морфина, необходимую пациентам с хроническим онкологическим синдромом для облегчения боли.

Наличие миссенс-мутации в локусе rs4680 экзона гена *COMT* у пациенток, страдающих раком молочной железы, создает дополнительный риск для большей интенсивности боли и повышенной тревожности. Установлено, что наличие миссенс-мутации в локусе rs4680 экзона гена *COMT* влияет на развитие температурной гипералгезии и эффективность условной модуляции боли, что позволяет на ранних этапах выявить группу риска формирования хронической боли (Рисунок 5).

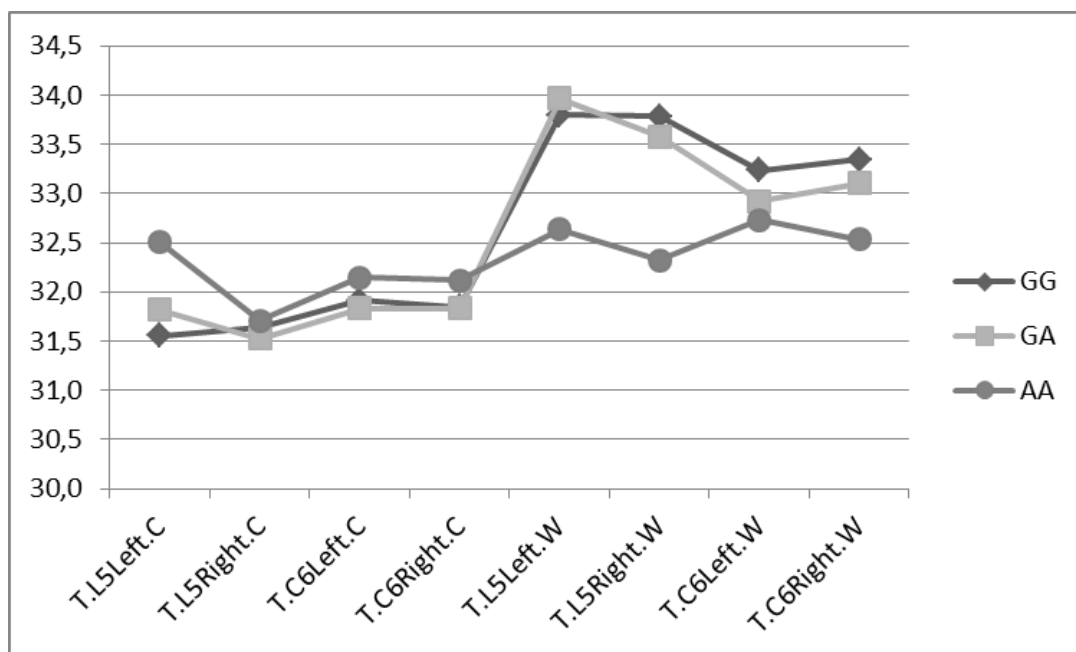


Рисунок 5 – Пороги обнаружения на холод и тепло в дерматомах C<sub>6</sub> и L<sub>5</sub> в зависимости от генотипа (GG – «дикий», GA – гетерозиготный AA – мутантный).

### Организационные аспекты лечения пациентов с хронической болью

В Республиканском онкологическом диспансере г. Петрозаводска в 1992 г. был создан кабинет противоболевой терапии, который осуществлял консультативную помощь участковой службе по подбору и проведению противоболевой терапии во всей республике. Был проведен «аудит» лечения боли у 400 пациентов с ЗНО за период с 2015 по 2019 гг. из популяционного ракового регистра, который ведется ГБУЗ РК «Республиканский онкологический диспансер». Самыми распространёнными локализациями онкологического процесса у пациентов были агрессивно метастазирующие раки молочной железы, яичников, лёгкого и простаты.

Только 28% пациентов не нуждались в проведении дополнительного обследования для уточнения причины ХБС. У 25% всех больных ХБС был вызван одной причиной, у 32% – двумя, 36% – тремя, а у остальных четырьмя и более причинами. За изучаемый период отмечено возрастание удельного веса нейропатического компонента болевого синдрома с 18 до 41%. У 92% больных

развивался ХБС, причинами которого являлись сочетание соматического, нейропатического и дисфункционального патофизиологических механизмов.

НПВП (нестероидные противовоспалительные препараты) постоянно принимали 85% больных с ХБС, несмотря на наличие противопоказаний. Сочетание ненаркотических анальгетиков и НПВП использовалось только у 14%, а сочетание НПВП и наркотических анальгетиков лишь у 3% пациентов. Профилактика побочных эффектов опиоидов не проводилась вообще.

На основании полученных данных было принято решение о создании двухуровневой системы маршрутизации пациентов с ХБС. Первому уровню соответствуют стандартные подходы к терапии хронической боли, при неэффективности лечения – переход ко второму уровню, который дополнялся регионарными блокадами. Для амбулаторно-поликлинических специалистов был создан алгоритм ведения пациентов с болевым синдромом, используя который врач осуществляет подбор противоболевой терапии.

В 2012 г. на базе ГБУЗ РК «Дом сестринского ухода» было открыто отделение паллиативной медицинской помощи для онкологических больных и создана выездная бригада для оказания помощи на дому. За период 2013–2017 гг. выездная бригада выполнила 15708 выездов с целью коррекции проводимой анальгетической терапии, назначенной участковым терапевтом, онкологом или врачом КПБТ, из которых детально изучено 340 медицинских карт. Оптимизация схемы лечения привела к снижению интенсивности боли по визуальной аналоговой шкале с  $5,74 \pm 1,39$  см до  $1,7 \pm 0,9$  см, увеличению качества жизни по опроснику Андерсена на 34%. За время наблюдения 68% больных, получающих инъекционную форму наркотических анальгетиков, были переведены на неинвазивные формы наркотических анальгетиков.

Со времени создания выездной бригады количество вызовов скорой помощи к онкологическим пациентам в связи с болевым синдромом снизилось в 11 раз по сравнению с 2013 г. Дополнительное введение наркотических анальгетиков и седативных препаратов в ночное время бригадами скорой медицинской помощи снизилось в 6,5 раз.

Был создан регистр пациентов с хронической онкологической и неонкологической болью, состоящий из трех блоков: «история заболевания» (информация о демографических данных, анамнезе, сроках развития боли и коморбидности, диагностика и лечение боли), «диагностический блок» (фиксация результатов тестирования по опросникам боли, выраженность тревоги и депрессии), «лечение» (информация об используемых немедикаментозных и медикаментозных методах лечения, а также побочных эффектах). Тщательная регистрация используемых методов облегчения боли с оценкой их эффективности позволяет избежать повторного назначения неэффективных комбинаций и сокращать время подбора рациональной терапии. В качестве примера на Рисунке 6 приведена диаграмма, отражающая параметры качества жизни, регистрируемая в динамике по краткому опроснику боли до и после подбора лечения.

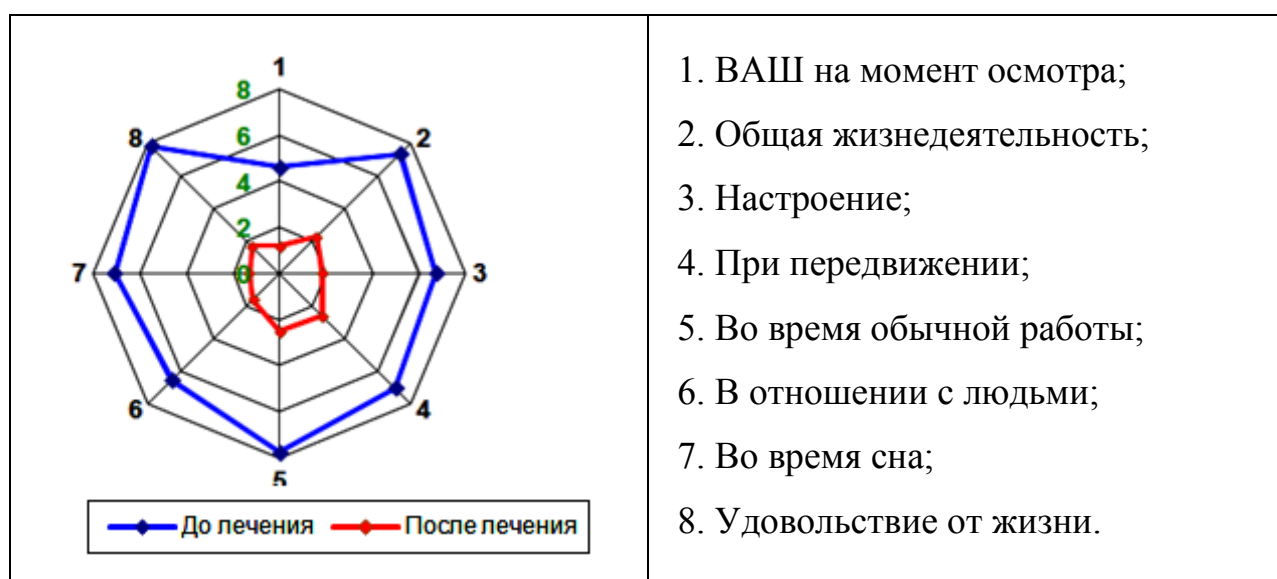


Рисунок 6 – Динамика показателей качества жизни по краткому опроснику боли до и после оптимизации обезболивающей терапии.

Обязательным условием при лечении хронической боли в онкологии является ведение пациентом «Дневника боли» с фиксацией интенсивности и продолжительности боли, факторов, способствующих её возникновению.

## ВЫВОДЫ

1. Индекс анальгезии-ноцицепции позволяет объективно выявить болевой синдром у пациентов без сознания, находящихся на искусственной вентиляции легких. Тревожность и болевой синдром являются наиболее часто встречающимися симптомами, беспокоящими пациентов во время и после пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии.

2. Использование шкалы диагностики боли у пациентов, находящихся в критическом состоянии на искусственной вентиляции легких в отделении реанимации и интенсивной терапии, позволяет своевременно диагностировать болевой синдром. При использовании шкалы диагностики боли у пациентов, находящихся в критическом состоянии, увеличились частота выявления боли, и, в среднем в 2,5 раза, применение наркотических анальгетиков по сравнению с типичной практикой.

3. При длительном постельном режиме в связи с критическим состоянием, у пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии развивается полинейромиопатия, клинически проявляющаяся атрофией мышц и контрактурами суставов.

4. Статическое и динамическое термальное количественное сенсорное тестирование верифицирует изменения в ноцицептивной системе у пациентов, перенесших критическое состояние, и позволяет при помощи разработанных формул прогнозировать риск развития хронической боли.

5. Наиболее значимым прогностическим фактором риска развития хронического болевого синдрома у пациентов, перенесших критическое состояние, является длительность искусственной вентиляции легких. Другими факторами риска развития являлись наличие боли до госпитализации, длительность пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии и уровень С-реактивного белка, наличие плеврального дренажа, тревога и депрессия.

6. Проведение искусственной вентиляции легких длительностью менее 2-х недель сопряжено с поражением одного плечевого сустава, длительность искусственной вентиляции легких более 2-х недель – с поражением обоих плечевых суставов. Проведение искусственной вентиляции легких длительностью менее 2-х недель обуславливает поражение одного тазобедренного сустава, более 3-х недель – к поражению обоих тазобедренных суставов.

7. Развитию диализной полинейропатии способствуют гиперфосфатемия и гиперплазия парашитовидных желез, коррекция которых способствует снижению выраженности болевого синдрома.

8. К факторам риска синдрома крампи относятся стаж гемодиализа, наличие сахарного диабета, величина междиализной прибавки массы тела, артериальная гипотония во время диализа, уровень фосфора более 1,7 ммоль/л. Назначения фосфат-биндера севеламера снижает частоту крампи до 40%. Зависимость частоты крампи от пола пациента, плазменных уровней кальция и паратгормона отсутствует.

9. Определение полиморфизмов гена *COMT* на всех этапах лечения пациента с онкологической патологией позволяет прогнозировать степень интенсивности и риск формирования хронической боли. Полиморфизмы гена *COMT* влияют на потребность в наркотических анальгетиках во время оперативного вмешательства, в послеоперационном периоде и при облегчении хронической онкологической боли.

10. У носителей гаплотипов AA-AA-AG, GA-AA-AG по локусам rs4680, rs740603 и rs2097603 зарегистрирована наиболее низкая потребность в фентаниле во время оперативного вмешательства, по сравнению с носителями альтернативных гаплотипов. Гаплотип AA-AA-AG гена *COMT*, построенный из rs4680, rs740603, rs2075507, связан с увеличением потребности в суточной дозировке морфина в послеоперационном периоде.

11. Наличие мутантного аллеля по экзону rs4680 гена *COMT* значимо влияет на интенсивность, сенсорные, аффективные характеристики боли и выраженность нейропатического компонента. Остальные мутации в интронах rs740603 и rs4633

оказывали влияние на аффективный компонент без влияния на сенсорный компонент боли.

12. Разработан комплекс мероприятий, направленный на совершенствование организации лечения хронической боли, включающий создание групп (отделений) лечения болевых синдромов в стационаре, двухуровневую систему маршрутизации пациентов, выездную бригаду для оказания помощи на дому, регистры пациентов с хронической болью, реализация которых привела к улучшению качества противоболевой медицинской помощи в Республике Карелия.

### ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Для выявления болевого синдрома у пациентов без сознания, находящихся на ИВЛ целесообразно использовать индекс анальгезии-ноцицепции и шкалу CROT.

2. Вероятность развития хронического болевого синдрома через 6 мес. после перенесенного критического состояния рекомендуется определять по формуле:

$$\text{ОШ} = \exp(-47,127 + 0,347 \times \text{T.L}_5\text{Left.C} - 1,066 \times \text{T.C}_6\text{Left.C} + 1,272 \times \text{T.C}_6\text{Right.C} - 0,638 \times \text{T.C}_6\text{Left.W} + 1,087 \times \text{T.C}_6\text{Right.W} + 0,299 \times \text{P.L}_5\text{Right.W} + 0,167 \times \text{P.L}_5\text{Right.C} + 0,656 \times \text{УМБ}),$$

где:  $\exp$  – экспоненциальная функция ОШ – отношение шансов, T.L<sub>5</sub>Left.C, T.C<sub>6</sub>Left.C, T.C<sub>6</sub>Right.C и P.L<sub>5</sub>Right.C – пороги обнаружения на холод в дерматомах L<sub>5</sub> слева, C<sub>6</sub> слева, C<sub>6</sub> справа и L<sub>5</sub> справа, T.C<sub>6</sub>Left.W, T.C<sub>6</sub>Right.W и P.L<sub>5</sub>Right.W – пороги обнаружения на тепло в дерматомах C<sub>6</sub> слева, C<sub>6</sub> справа и L<sub>5</sub>справа, УМБ – условная модуляция боли

3. С целью минимизации вероятности развития повреждения плечевого сустава (тугоподвижность, контрактуры) у пациентов в ОРИТ рекомендуется строгое соблюдение правил позиционирования верхних конечностей больного.

4. У пациентов с болевым синдромом, находящихся на хроническом программном гемодиализе целесообразно выполнить скрининг с помощью опросника PainDetect. При сумме 12 баллов и более необходимо выполнить



термальное количественное сенсорное тестирование для подтверждения наличия нейропатического компонента болевого синдрома.

5. Для оценки вероятности развития хронической боли у пациентов с онкологической патологией целесообразно определять полиморфные варианты rs4680, rs760403, rs4633 гена *COMT*.

6. С целью улучшения качества лечения пациентов с хроническим болевым синдромом рекомендуется создание групп (отделений) лечения болевых синдромов в ЛПУ, выездной бригады для оказания помощи на дому и создание регистра пациентов с хронической болью.

### **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ**

Целесообразным представляется поиск лекарственных средств, влияющих на белки из семейства TRP (transient receptor potential), в частности на терморецепторы TRPV1 и TRPV2 (transient receptor potential cation channel subfamily V member) для разработки новых подходов к проведению регионарной анестезии. Перспективным является дальнейшее изучение белков PIEZO (пъезо-протеинов), реагирующие на механическое давление, активация которых связана с хронической болью. Необходимо дальнейшее изучение натрий-кальциевого обменника с целью поиска новых методов обезболивающей терапии, в том числе и для борьбы с нейропатическими болевыми синдромами.

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

1. Спасова, А.П. Роль термального количественного сенсорного тестирования в прогнозировании хронической боли у пациентов, переживших критическое состояние / А.П. Спасова, О.Ю. Барышева, Г.П. Тихова, В.В. Мальцев, В.А. Корячкин // *Анестезиология и реаниматология*. – 2021. – № 6. – С. 44–52.

2. Спасова, А.П. Современная терминология хронической боли / В.А. Корячкин, А.П. Спасова, В.В. Хиновкер, Я.И. Левин, Д.О. Иванов // **Регионарная анестезия и лечение острой боли.** – 2021. – Т. 15, № 1. – С. 9–17.

3. Спасова, А.П. Хроническая боль, связанная со злокачественным новообразованием. Современные термины и классификация / В.В. Хиновкер, А.П. Спасова, В.А. Корячкин, Д.В. Заболотский // **Медицинская наука и образование Урала.** – 2021. – Т. 22, № 1. – С. 146–150.

4. Спасова, А.П. Нейропатическая боль / А.П. Спасова, В.А. Корячкин, В.В. Хиновкер // **Инновационная медицина Кубани.** – 2021. – № 2. – С. 58–64.

5. Спасова, А.П. Минерально-костные нарушения и хронический болевой синдром у пациентов, находящихся на хроническом программном гемодиализе. В сборнике: Медицинский институт ПетрГУ опорного университета России: институт, устремленный в будущее / А.М. Гарбузова, А.П. Спасова, О.Ю. Барышева, А.А. Воронина // **Материалы Северо-Западной научно-практической конференции с международным участием.** – 2020. – С. 56–58.

6. Спасова, А.П. Связь между полиморфизмом гена катехол-О-метилтрансферазы и болевым синдромом у пациенток, страдающих раком молочной железы / А.П. Спасова, О. Ю. Барышева // **Регионарная анестезия и лечение острой боли.** – 2020. – Т.14, № 2. – С.72–85.

7. Воронина, А.А. Факторы, определяющие минеральную плотность костной ткани и риск переломов у больных с хронической болезнью почек 5д стадии. В книге: Дни ревматологии в Санкт-Петербурге – 2020 / А. А. Воронина, О.Ю. Барышева, А.П. Спасова // **Сборник тезисов Всероссийского конгресса с международным участием.** – 2020. – С. 45–46.

8. Спасова, А.П. Факторы риска и особенности хронической боли у пациентов, переживших критическое состояние / А.П. Спасова, О.Ю. Барышева, Г.П. Тихова, В.В. Мальцев, В.А. Корячкин // **Регионарная анестезия и лечение острой боли** – 2020. – Т. 14, № 4. – С. 193–205.

9. Спасова, А.П. RNA-seq в изучении вирус-ассоциированных опухолей: рак шейки матки / А.П. Спасова, А.А. Богданова, Т.О. Волкова, П.И. Ковчур,

О.В. Курмышкина // Российский онкологический журнал. – 2019. – Т. 24, № 1–2. – С. 45–55.

10. Спасова, А.П. Болевые синдромы у пациентов на хроническом программном гемодиализе / А.П. Спасова, О.Ю. Барышева, В.В. Мальцев // Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. – 2019. – № 1. – С. 52–64.

11. Спасова, А.П. Сенсорные фенотипы хронической боли у пациентов на хроническом программном гемодиализе. Тезисы XXV Российской научно-практической конференции с международным участием «Медицина боли: от понимания к действию» / А.П. Спасова, О.Ю. Барышева, А.М. Дороженко, В.В. Мальцев, Г.П. Тихова // **Российский журнал боли.** – 2019. – Т.17, № S1. – С. 30.

12. Спасова, А.П. Полиморфизм гена катехол-о-метилтрансферазы и эффективность обезболивания опиоидами у онкологических больных / А.П. Спасова, И.В. Курбатова, О.Ю. Барышева, Г.П. Тихова, В.В. Мальцев // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17, № S1. – С. 108.

13. Спасова, А.П. Сенсорные фенотипы хронической боли у пациентов на хроническом программном гемодиализе / А.П. Спасова, О.Ю. Барышева, Г.П. Тихова, А.М. Дороженко, В.В. Мальцев // Российский журнал боли. – 2019. – Т. 17, № S 1. – С. 30.

14. Спасова, А.П. Болевые синдромы у пациентов на хроническом программном гемодиализе / А.П. Спасова, О.Ю. Барышева, В.В. Мальцев // **Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова.** – 2019. – № 1. – С. 52–64.

15. Спасова, А.П. Болевые синдромы, развивающиеся у пациентов во время программного гемодиализа / А.П. Спасова, О.Ю. Барышева, Г.П. Тихова // **Регионарная анестезия и лечение острой боли.** – 2018. – Т.12, № 3. – С. 183–190.

16. Спасова, А.П. Хронические болевые синдромы как следствие перенесённого критического состояния / А.П. Спасова, А.М. Дороженко, В.Л. Юровицкий // **Российский журнал боли.** – 2018. – № 2 (56). – С. 190–191.

17. Спасова, А.П. Влияние полиморфизма гена катехол-о-метилтрансферазы на формирование болевого синдрома и эффективность обезболивания у онкологических больных / А.П. Спасова, О.Ю. Барышева, И.В. Курбатова, Г.П. Тихова // **Регионарная анестезия и лечение острой боли.** – 2017. – Т. 11, № 2. – С. 112–127.

18. Спасова, А.П. Хронические болевые синдромы как следствие перенесённого критического состояния: клиническая физиология, диагностика, лечение / А.П. Спасова, В.В. Мальцев // Вестник интенсивной терапии. – 2017. – № 4. – С. 19–28.

19. Спасова, А.П. Исследование и оценка референсных значений температурного количественного сенсорного тестирования у жителей Карелии / А.П. Спасова, О.Ю. Барышева, А.М. Дороженко, Г.П. Тихова // **Регионарная анестезия и лечение острой боли.** – 2017. – Т. 11, № 4. – С. 247–256.

20. Спасова, А.П. Полиморфизм гена катехол-о-метилтрансферазы и боль / А.П. Спасова, О.Ю. Барышева, Г.П. Тихова // **Регионарная анестезия и лечение острой боли.** – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 6–12.

21. Спасова, А.П. Роль выездной бригады в оптимизации лечения болевого синдрома у онкологических больных на амбулаторном этапе / А.П. Спасова // **Анестезиология и реаниматология.** – 2016. – Т. 61, № 5S. – С. 95.

22. Спасова, А.П. Влияние полиморфизма гена катехол-о-метилтрансферазы на формирование болевого синдрома и эффективность обезболивания у онкологических больных / А.П. Спасова, Р.О. Базаров, О.Ю. Барышева, И.В. Курбатова, Г.П. Тихова // **Российский журнал боли.** – 2016. – № 3–4. – С. 220–225.

23. Мейгал, А.Ю. Характеристика поверхностной электромиограммы и кислотно-щелочного состояния при синдроме мышечной слабости в палате интенсивной терапии / А.Ю. Мейгал, А.П. Спасова, О.Г. Третьякова // **Анестезиология и реаниматология.** – 2015. – Т. 60, № 6. – С. 61–64.

24. Спасова, А.П. Возможности улучшения противоболевой помощи инкурабельным онкологическим больным в амбулаторной практике / А.П. Спасова // **Российский журнал боли.** – 2015. – № 1. – С. 103–104.

25. Спасова, А.П. Индекс анальгезии-ноцицепции: возможности и пределы / А.П. Спасова, Г.П. Тихова, Р.О. Базаров // **Вестник анестезиологии и реаниматологии.** – 2015. – Т. 12, № 5. – С. 64–70.

26. Спасова, А.П. Лечение болевого синдрома в онкологии: монография / А.П. Спасова. – Петрозаводск: Издательство ПетрГУ, 2015. – 198 с.

27. Спасова, А.П. Методы объективизации боли и связанных с нею расстройств: монография / А.П. Спасова, О.Ю. Барышева. – Петрозаводск: Издательство ПетрГУ, 2015. – 87 с.

28. Спасова, А.П. Что влияет на развитие и течение диализной полиневропатии? / А.П. Спасова, О.Ю. Барышева, И.М. Шабалина, А.А. Мелентьева, А.М. Дороженко // **Российский журнал боли.** – 2014. – № 3–4 (44–45). – С. 37–39.

29. Спасова, А.П. Электромиографические признаки синдрома мышечной слабости в палате интенсивной терапии (ICUAW). В сборнике: Световой режим, старение и рак / А.Ю. Мейгал, О.Г. Третьякова, А.П. Спасова // Сборник научных трудов II Российского симпозиума с международным участием. – 2013. – С. 229–236.

30. Спасова, А.П. Анализ работы противоболевого кабинета Республиканского онкологического диспансера / А.П. Спасова, Л.Г. Симонова // **Российский журнал боли.** – 2013. – № 1 (38). – С. 62–63.

31. Спасова, А.П. Особенности диагностики и лечения боли у пациентов, находящихся на программном гемодиализе / А.П. Спасова, О.Ю. Барышева // **Российский журнал боли.** – 2013. – № 1 (38). – С. 69–70.

32. Спасова, А.П. Практические аспекты выполнения регионарной анестезии. Ч. I. Нейроаксиальная анестезия : монография / А.П. Спасова. – Петрозаводск: Издательство ПетрГУ, 2012. – 104с.

33. Спасова, А.П. Интерплевральная аналгезия в лечении болевых синдромов. Методика и клиническое применение : монография / А.П. Спасова. – LAP LAMBERT Academic Publishing, 2011. – 144 с.

34. Спасова, А.П. Анализ работы противоболевого кабинета Республиканского онкологического диспансера / А.П. Спасова, Л.Г. Симонова, Н.А. Трифанов // **Эфферентная терапия.** – 2011. – Т. 17, № 3. – С. 148–149.

35. Спасова, А.П. Оценка боли у пациентов в отделении интенсивной терапии / А.П. Спасова, О.Г. Третьякова // **Российский журнал боли.** – 2011. – № 2. – С. 25.

36. Спасова, А.П. Лечение хронических болевых синдромов в многопрофильной больнице: принципы, методы, результаты / А.П. Спасова, А.П. Зильбер // Вестник интенсивной терапии. – 2008. – № 3. – С. 61–64.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ИВЛ – искусственная вентиляция легких;

иЭМГ – интерференционная электромиограмма;

МТ – масса тела;

НПВП – нестероидные противовоспалительные препараты;

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии;

САД – среднее артериальное давление;

СРБ – С-реактивный белок;

УМБ – условная модуляция боли;

ХБС – хронический болевой синдром;

ЧСС – частота сердечных сокращений;

ЭМГ – электромиография;

ANI – индекс анальгезии-ноцицепции;

APACHE – шкала оценки острых физиологических расстройств и хронических нарушений состояния;

ASA – классификации Американского общества анестезиологов

COMT – катехол-о-метилтрансфераза;

CPOT (Critical-Care Pain Observation Tool) – шкала диагностики боли у пациента в критическом состоянии;

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

PainDETECT – опросник боли;

SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) – шкала оценки органной дисфункции.