

ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

БОЛЬ В ГЕМАТОЛОГИИ

О. К. Левченко

Москва, 2020

Divinum opus sedare dolorem

Божественное дело — успокаивать боль

УДК 616.15:616-009.7
ББК 54.11
Л38

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Научный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения РФ

Директор: доктор медицинских наук, профессор, академик РАН *В. Г. Савченко*, главный внештатный специалист гематолог Министерства здравоохранения РФ

Рецензенты

доктор медицинских наук, профессор *М. Л. Кукушкин*, заведующий лабораторией фундаментальных и прикладных проблем боли НИИ общей патологии и патофизиологии, профессор кафедры патологии Первого Московского государственного медицинского университета имени И.М. Сеченова, руководитель Российского общества по изучению боли, заместитель главного редактора «Российского журнала боли»

доктор медицинских наук *А. М. Овечкин*, профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет)

Левченко О.К.

Л38 Боль в гематологии. — М.: ООО «Светлица», 2020. — 308 с.
ISBN 978-5-902438-87-8

В работе представлены оригинальные данные по изучению боли в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ за последнее десятилетие. Предложена систематизация основных вопросов организации, диагностики, лечения боли у пациентов с заболеваниями системы крови. Книга предназначена для широкого круга специалистов, занимающихся вопросами лечения боли у гематологических пациентов.

УДК 616.15:616-009.7
ББК 54.11

ISBN 978-5-902438-87-8

© Левченко О.К., 2020
© ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, 2020
© ООО «Светлица», макет, 2020

СОДЕРЖАНИЕ

Глава 1. Актуальность развития противоболевой помощи пациентам с заболеваниями системы крови <i>О.К. Левченко</i>	16
Глава 2. Особенности организации специализированной противоболевой помощи пациентам с заболеваниями системы крови <i>О.К. Левченко, Е.А. Берсенева, В.Г. Савченко</i>	22
Глава 3. Экономические аспекты построения противоболевой службы в гематологии <i>О.К. Левченко</i>	34
Глава 4. Правовые и медицинские вопросы назначения опиоидных анальгетиков у пациентов с заболеваниями системы крови <i>О.К. Левченко</i>	46
Глава 5. Модель автоматизированной информационной системы как инструмент организации противоболевой помощи пациентам с заболеваниями системы крови <i>О.К. Левченко</i>	64
Глава 6. Возможности диагностики боли у пациентов с заболеваниями системы крови <i>О.К. Левченко</i>	72
Глава 7. Мониторинг боли у пациентов с заболеваниями системы крови <i>О.К. Левченко, Г.М. Галстян, В. Г. Савченко</i>	91
Глава 8. Генетические и фенотипические маркеры боли у пациентов с гемофилией <i>О.К. Левченко, О.С. Пшеничникова, В.Л. Сурин, Т.Ю. Полянская, В.Ю. Зоренко, Г.М. Галстян, В.Г. Савченко</i>	103

Глава 9. Особенности болевого синдрома у пациентов с гемофилией <i>О.К. Левченко</i>	136
Глава 10. Нейропатическая боль у пациентов с врожденной гипокоагуляцией <i>О.К. Левченко</i>	145
Глава 11. Лечение острой и хронической боли у пациентов с гемофилией <i>О.К. Левченко</i>	150
Глава 12. Аналгезия при ортопедических операциях у больных гемофилией <i>О.К. Левченко</i>	160
Глава 13. Опыт применения раневой аналгезии в гематологии <i>О.К. Левченко, В.Ю. Зоренко, Г.М. Галстян</i>	171
Глава 14. Особенности боли при гиперкоагуляционном синдроме <i>О.К. Левченко, Н.И. Зозуля</i>	180
Глава 15. Основные аспекты лечения боли при порфирии <i>О.К. Левченко</i>	187
Глава 16. Особенности болевого синдрома при миелопролиферативных заболеваниях <i>О.К. Левченко, М.А. Соколова, Э.Г. Гемдžян, В.Г. Савченко</i>	193
Глава 17. Периоперационное обезболивание пациентов с заболеваниями системы крови <i>О.К. Левченко</i>	200
Глава 18. Особенности послеоперационного обезболивания пациентов с тромбоцитопенией <i>О.К. Левченко</i>	217
Глава 19. Контролируемая пациентом аналгезия — современный метод дозирования опиоидов пациентам с заболеваниями системы крови <i>О.К. Левченко</i>	232

Глава 20. Немедикаментозные методы профилактики и лечения боли у пациентов с заболеваниями системы крови <i>О.К. Левченко</i>	235
Глава 21. Обобщенные рекомендации по диагностике и лечению болевого синдрома в гематологии <i>О.К. Левченко</i>	244
ПРИЛОЖЕНИЯ	259
Приложение 1. Рекомендации по периоперационному ведению больных гемофилией (одобрены немецким обществом анестезиологии и интенсивной терапии OrphanAnesthesia) / Anaesthesia recommendations for patients suffering from Haemophilia A <i>О.К. Левченко</i>	260
Приложение 2. Рекомендации по периоперационному ведению больных множественной миеломой (одобрены немецким обществом анестезиологии и интенсивной терапии OrphanAnesthesia) / Anaesthesia recommendations for Multiple myeloma <i>О.К. Левченко, Л.П. Менделеева, Г.М. Галстян</i>	267
Приложение 3. Примеры физических упражнений на различные группы мышц	272
Приложение 4. Опросники	280
Приложение 5. Некоторые термины и их определения	300

ОТ РЕЦЕНЗЕНТА

В большинстве развитых стран мира на протяжении многих лет существует специализированная служба оказания помощи пациентам с болью. Доказана медицинская и социальная значимость создания, развития и совершенствования этой службы.

Учитывая всю сложность лечения боли и болевых ощущений, рост гематологических больных, актуальность темы «боль в гематологии» не представляет сомнений. Трудности лечения боли у пациентов с заболеваниями системы крови обусловлены ограниченным спектром препаратов и методов обезболивания при данных заболеваниях. Подобная служба не только перспективна, но и насущно необходима. Повседневная работа противоболевой службы способна снизить риск хронизации боли, уменьшить количество осложнений, обусловленных болевым синдромом, и, как следствие, существенно улучшить качество жизни пациентов.

В данной работе раскрыты все неотъемлемые стороны создания противоболевой службы. Освещены организационные, правовые, экономические вопросы. Показаны возможности диагностики боли у пациентов с заболеваниями системы крови. Примечательно, что приводятся исследования по изучению генетических маркеров боли. В последующих главах представлены возможности терапии боли у пациентов с различными гематологическими патологиями. Отдельное внимание уделяется не только фармакологическим, но и немедикаментозным возможностям лечения и реабилитации гематологических пациентов. Показаны современные возможности информационного автоматизированного обеспечения противоболевой службы. Все главы содержат результаты собственных, оригинальных исследований в гематологии, приводится опыт лечения пациентов с заболеваниями

системы крови на базе крупнейшего учреждения ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

Издание будет полезно для врачей различных специальностей и медицинского персонала, работающих с пациентами с заболеваниями системы крови.

*Доктор медицинских наук, профессор,
заведующий лабораторией фундаментальных
и прикладных проблем боли НИИ общей патологии
и патофизиологии,
профессор кафедры патологии Первого
Московского государственного медицинского
университета имени И.М. Сеченова,
руководитель Российского общества по изучению боли,
заместитель главного редактора Российского журнала боли
М.Л. Кукушкин*

ОТ РЕЦЕНЗЕНТА

Выбранное направление — обезболивание гематологических пациентов — является актуальной, мало изученной и практически не освещенной проблемой в русскоязычной медицинской литературе. Лечение боли у пациентов с заболеваниями системы крови остается сложным вопросом, требующим комплексного решения, совершенствования уже имеющихся знаний и возможностей терапии, а также развития новых путей преодоления боли.

В настоящей работе представлены уникальные исследования, которые выполнялись впервые у данной категории пациентов. Разносторонне описаны организационные, экономические, правовые, социальные, клинические вопросы обезболивания пациентов с заболеваниями системы крови, протекающими с болевыми синдромами.

Особое место в данной работе отведено индивидуальному подходу к обезболиванию, что рекомендовано как IASP (Международная ассоциация по изучению боли — International Association for the Study of Pain), так и ВОЗ (Всемирной Организацией Здравоохранения). Проведен анализ современных возможностей диагностики, лечения и профилактики болевого синдрома у пациентов с заболеваниями системы крови.

В настоящее время большинство клиник, занимающихся лечением болевых синдромов, не способны обслуживать гематологических и онкологических пациентов в силу тяжести этих больных, высоких рисков инфекционных и геморрагических осложнений. Разработка отдельных служб боли на базе гематологических стационаров приведет к существенному улучшению качества медицинской помощи гематологическим пациентам и значительно снизит риск возможных осложнений.

Результатом работы является решение важной задачи современного здравоохранения — разработка противоболевой помощи пациентам с заболеваниями системы крови. Приведенные данные можно классифицировать как необходимые, обоснованные и имеющие большое практическое и научное значение.

Настоящая книга может быть рекомендована для всех специалистов, работающих с пациентами гематологического профиля, а также при первичном обучении и повышении квалификации по специальностям «организация здравоохранения», «гематология», анестезиология-реаниматология», «неврология».

*Доктор медицинских наук,
профессор кафедры анестезиологии и реаниматологии лечебного
факультета ФGAOУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский университет)
А.М. Овечкин*

ОТ АВТОРА

Книга посвящена чрезвычайно актуальной теме — боли у пациентов с заболеваниями системы крови. Боль может являться причиной серьезных страданий, оказывая значительное влияние на качество жизни пациента и его семьи. Тщательная оценка и адекватно подобранная терапия боли являются неотъемлемой частью качественной медицинской помощи. Область знаний о лечении боли постоянно расширяется, обогащаясь новыми подходами к ее оценке, более глубоким пониманием патофизиологии боли, а также достижениями в сфере фармакологических и нефармакологических методов терапии боли.

В настоящем издании представлены оригинальные данные изучения боли в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ за последнее десятилетие. Предложена систематизация основных вопросов организации, диагностики, лечения боли у пациентов с заболеваниями системы крови. Разработан дифференцированный и индивидуальный подбор различных средств и методов лечения.

Первостепенными задачами данной работы являются внедрение «Медицины боли в гематологии» как научной дисциплины, создание доступной и современной противоболевой службы в гематологии, что приведет к повышению качества оказания медицинской помощи.

О. К. Левченко

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АЛТ* — аланинаминотрансфераза
- АСТ* — аспаратаминотрансфераза
- АЧТВ* — активированное частичное тромбопластиновое время
- БЕ* — Бетезда единица
- ВОЗ* — Всемирная организация здравоохранения
- Г-КСФ* — гранулоцитарно-макрофагальный колониестимулирующий фактор
- ЖКТ* — желудочно-кишечный тракт
- ЗСК* — заболевания системы крови
- ИЛ* — интерлейкины
- МКБ* — Международная классификация болезней
- КПА* — контролируемая пациентом аналгезия
- КТ* — компьютерная томография
- ЛФК* — лечебная физкультура
- ММ* — множественная миелома
- МПЗ* — миелопролиферативные заболевания
- МРТ* — магнитно-резонансная томография
- НПВП* — нестероидные противовоспалительные препараты
- НБ* — нейропатическая боль
- ПБ* — порог боли

ПВ — протромбиновое время

ППС — постпункционный синдром

РТПХ — реакция «трансплантат против хозяина»

РЧА — радиочастотная абляция

СУСД — статистические условные суточные дозы

ТВ — тромбиновое время

ТТС — трансдермальная терапевтическая система

ТЭГ — тромбоэластограмма

УЗИ — ультразвуковое исследование

УПБ — уровень переносимости боли

фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография

ЦНС — центральная нервная система

ЦОГ-1 — циклооксигеназа-1

ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2

ЦОГ-3 — циклооксигеназа-3

ANI — антиноцицептивный индекс

BPS (Behavioral pain scale) — поведенческая шкала боли

DDAVP — десмопрессин

DN4 (Douleur neuropathic en 4 questions) — опросник нейропатической боли из 4 вопросов

IASP (The International Association for the Study of Pain) — Международная ассоциация по изучению боли

FVIII — фактор свертывания крови VIII

FIX — фактор свертывания крови IX

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

LANSS (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs) — Лидская оценка невропатических симптомов и признаков

MPQ (McGill Pain Questionnaire) — опросник боли МакГилла

NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Lower Limb) — шкала невропатических нарушений в ногах

NK-клетки — натуральные киллеры (лимфоциты)

NRS (Numeric Rating Scale) — числовая рейтинговая шкала

NPQ (Neuropathic Pain Questionnaire) — опросник по выявлению нейропатической боли

ODI (Oswestry Disability Index) — опросник Освестри

OPIAD (opioid associated androgen deficiency) — связанный с опиоидами андрогенный дефицит

Pain Detect — опросник по выявлению нейропатической составляющей боли

QBPDQ (Quebec Back Pain Disability Questionnaire) — шкала Квебек

VAS (Visual Analog Scale) — визуально-аналоговая шкала

V.I. — вегетативный индекс

WOMAC (The Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index) — индекс/шкала тяжести остеоартрита

АКТУАЛЬНОСТЬ РАЗВИТИЯ ПРОТИВОБОЛЕВОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Боль у пациентов с заболеваниями системы крови (ЗСК) достаточно распространена: может являться как проявлением самого тяжелого недуга, так и осложнением лечения [1, 2]. Настоящая глава посвящена изучению актуальности внедрения противоболевой службы для пациентов гематологического профиля на территории РФ.

В 2018 году проведен опрос среди врачей-гематологов, прибывших на цикл повышения квалификации на базе ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по специальности «Гематология» из Москвы и регионов РФ. Все эксперты (31 опрошенный) имеют ученую степень, звание, опыт работы по специальности «Гематология» на территории РФ более 10 лет. Проведение опроса именно среди данной группы врачей позволило получить независимую оценку проблемы и понять ее состояние на уровне различных регионов.

Всем экспертам было предложено заполнить опросник со следующей структурой:

- 5 вопросов, посвященных клиническим аспектам лечения боли;
- 7 вопросов, освещающих современные организационные аспекты состояния противоболевой помощи для пациентов гематологического профиля;
- 11 предложений по внедрению противоболевой помощи для больных ЗСК (врачу предлагалось отметить наиболее рациональные).

Проведенный анализ позволил выявить значительное число проблем, связанных с оказанием противоболевой помощи больным ЗСК.

Все опрошенные считают необходимым создание специализированных структур (служб противоболевой помощи) для оказания

амбулаторной и стационарной помощи больным ЗСК. В большинстве случаев (73 %) эксперты сообщили о том, что указанные структуры в их регионе не развиты и не действуют, 18 % — действуют и еще 9 % — о том, что данная служба в настоящее время в процессе создания (рис. 1.1).

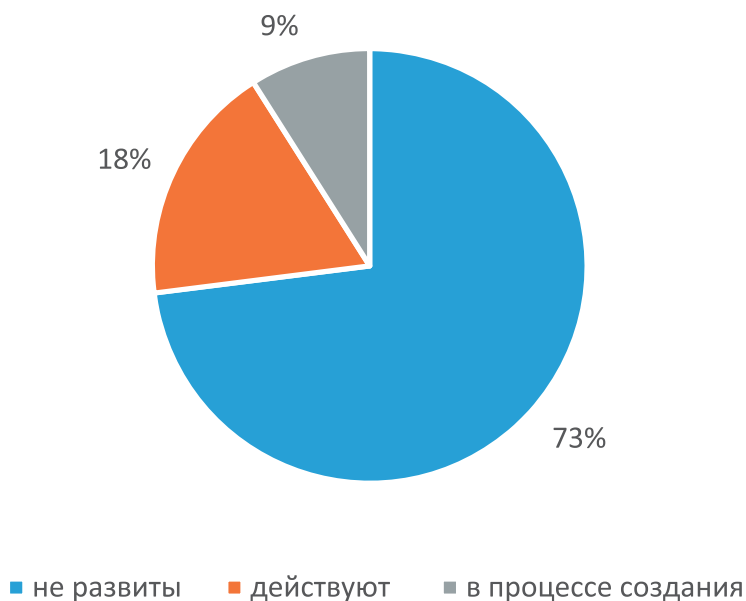


Рис. 1.1. Наличие функционирующих специализированных структур противоболевой помощи (по данным опроса экспертов)

Правовые вопросы проведения обезболивания знают (и используют в своей работе) только 27 % опрошенных, 45 % — не используют и еще 28 % считают, что приказы Минздрава не регламентируют этот вопрос.

Основные трудности при организации работы противоболевой службы для пациентов с ЗСК, по мнению экспертов: недостаточность финансирования — 39 %, отсутствие квалифицированных кадров — 34%, оба положения отметили 27 % экспертов.

Лишь 18 % экспертов оценили эффективность противоболевой терапии в своих учреждениях как высокую, остальные как низкую

и умеренную. Современные рекомендации по лечению болевых синдромов соблюдаются лишь в 27 % случаев, в 73 % — соблюдаются частично и не соблюдаются.

С целью совершенствования системы специализированной противоболевой помощи эксперты рекомендовали следующее:

- Формирование медико-экономических стандартов (протоколов) оказания противоболевой помощи у гематологических больных;
- Введение специализированных служб оказания противоболевой помощи;
- Улучшение нормативных документов (более подробные, междисциплинарные, межведомственные);
- Повышение преемственности между различными специалистами;
- Создание порядков оказания противоболевой помощи;
- Открытие противоболевых кабинетов при гематологических центрах;
- Внесение в критерии эффективности гематологической службы территорий и отдельно взятых ЛПУ (дорожная карта) критерия «Снижение интенсивности боли и повышение качества жизни»;
- Подготовка специализированного среднего медицинского персонала по вопросам ведения пациентов с болевыми синдромами;
- При обучении организаторов здравоохранения включение вопросов деятельности противоболевых служб;
- Сертификация специалистов по лечению боли;
- Введение отдельной специальности «врач-альголог» в номенклатуру специальностей РФ.

Предпосылкой для выполнения данного исследования стало выявление труднокупируемых болевых синдромов у пациентов гематологического профиля и обнаружение высокого процента случаев самолечения у данной категории пациентов [3]. Во многих зарубежных клиниках в настоящее время данный вопрос решен с помощью хорошо организованных и доступных служб противоболевой помощи [4–6]. Данные структуры способны предоставить пациенту широкий спектр фармакологических, физиотерапевтических, малоинвазивных (блокады, радиочастотная абляция нервов) методов лечения; используются также лечебная физкультура,

психотерапия, диетотерапия. Столь обширные возможности позволяют осуществлять дифференцированный подход к каждому пациенту, обеспечивая высокую эффективность и результативность. Осуществление вышеуказанного спектра, как правило, специально не регламентировано в порядке оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология» [7]. В РФ существуют службы лечения боли, однако, в их компетенции не входит оказание противоболевой помощи пациентам гематологического профиля в силу тяжести состояния этих пациентов и высоких рисков, порой фатальных, геморрагических и инфекционных осложнений. В настоящем исследовании врачами-гематологами подтверждена недостаточная (низкая) эффективность противоболевой помощи. Все эксперты сошлись во мнении об актуальности и необходимости создания противоболевой службы для пациентов с ЗСК. В настоящее время основными преградами реализации данного направления являются, по мнению экспертов, недостаточность финансирования и отсутствие квалифицированных кадров.

Доступность и качество оказания медицинской помощи являются основополагающими составляющими Указа Президента РФ «О стратегии национальной безопасности Российской Федерации» от 31.12.2015 № 683 [8] и Федерального закона «Об основах здоровья граждан в РФ» (статья 10 ФЗ № 323) [9]. В соответствии с вышеназванными, качество медицинской помощи — совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата. Такие показатели качества организации противоболевой службы в гематологическом стационаре достижимы лишь при наличии укомплектованности штатами и оборудованием, наличии квалифицированного персонала (специально обученный персонал с опытом лечения острой и хронической боли), возможности применения современных методов лечения и обеспечения системы контроля эффективности лечения, а также готовности оказывать помощь на амбулаторном этапе, т.е. наличия отдельной службы боли.

Основными рациональными предложениями по продвижению противоболевой службы на первых этапах представляются следующие (касающиеся учебно-просветительской работы): формирование реалистичных рекомендаций, учитывающих медико-экономические аспекты оказания противоболевой помощи гематологическим больным, подготовка специализированного среднего медицинского персонала, освещение вопросов деятельности противоболевых служб при обучении организаторов здравоохранения. На последующих этапах необходимо проводить организационно-методическую работу, касающуюся создания порядков оказания противоболевой помощи, установления норм обеспеченности специализированными кабинетами оказания противоболевой помощи, повышения преемственности между различными специалистами, открытия противоболевых кабинетов для пациентов гематологического профиля, введения критериев эффективности гематологической службы территорий и отдельно взятых ЛПУ (дорожная карта), введения критерия качества медицинской помощи «Снижение интенсивности боли и повышение качества жизни у больных с заболеваниями системы крови». Особое внимание экспертов привлекли вопросы, касающиеся сертификации специалистов по лечению боли и внесения специальности «врач-альголог» в номенклатуру специальностей РФ. В современных клиниках за рубежом существует отдельный специалист по лечению боли (врач-альголог), весь медицинский персонал, работающий в отделениях боли, проходит специальное обучение по данному профилю.

Таким образом, развитие противоболевой помощи для гематологических больных актуально и необходимо. Повышение доступности и качества противоболевой медицинской помощи должно быть достигнуто с помощью внедрения рациональных предложений экспертов.

Список литературы

1. Niscola P., Tendas A., Scaramucci L. et al. Pain in malignant hematology. *Expert Rev Hematol.* 2011; 4(1): 81–93.
2. Witkop M., Lambing A., Divine G., et al. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia.* 2011; 18(3): 115–9.
3. Ионова Т.И. Актуальные вопросы исследования качества жизни в онкогематологии. *Бюллетень СО РАМН.* 2013; 1: 82–9.
4. Srivastava A.K., Brewer E.P., Mauser-Bunschoten et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013; 19(1): 1–47.
5. Tran Q.K., Nguyen T., Tuteja G., et al. Emergency Providers Pain Management in Patients Transferred to Intensive Care Unit for Urgent Surgical Interventions. *West J Emerg Med.* 2018; 19(5): 877–83.
6. Lecky F., Bengler J., Mason S., Cameron P., Walsh C. IFEM Quality Symposium Working Group. The International Federation for Emergency Medicine framework for quality and safety in the emergency department. *Emerg Med J.* 2014; 31(11): 926–9.
7. Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 930н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология».
8. Указ Президента РФ «О стратегии национальной безопасности Российской Федерации» от 31.12.2015 г. № 683.
9. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ (статья 10).
10. Приказ Минздрава России от 20.12.2012 г. № 1183н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников».

ОСОБЕННОСТИ ОРГАНИЗАЦИИ СПЕЦИАЛИЗИРОВАННОЙ ПРОТИВОБОЛЕВОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Боль является одной из наиболее распространенных причин обращения пациентов за медицинской помощью. Несвоевременное купирование боли несет негативные последствия и является серьезной проблемой общественного здоровья во всем мире, приводит к выраженному увеличению расходов на здравоохранение [1]. Опубликованы исследования, свидетельствующие о снижении смертности пациентов с болью, получающих адекватную аналгезию [2, 3]. В данной главе приведен анализ возможностей развития противоболевой помощи пациентам с заболеваниями системы крови (ЗСК) и последующего формирования основных концепций данной службы.

Несмотря на огромные материально-нравственные затраты, связанные с болью, и существующее множество рекомендаций по управлению болью, в мире регистрируется по-прежнему недостаточная и несвоевременная диагностика и лечение боли [4–6]. Британское исследование [7] показало, что более 50 % пациентов, доставленных в отделение неотложной помощи, испытывали интенсивную боль, при этом только половина получили своевременное обезболивание. Основными причинами отсутствия диагностики и лечения боли являлись: языковой барьер, измененный психический статус пациента, трудности с описанием боли, прерывистый характер боли, догоспитальная аналгезия и отказ пациента. По данным исследования США [8], время от момента поступления в отделение пациента с сильной болью до введения анальгетиков составляет более 30 минут, а в половине случаев приближается к 1–2 часам. Учитывая тот факт,

что миллионы людей получают лечение в отделениях неотложной помощи в мире каждый год, страдания и связанные с ними осложнения, вызванные несвоевременным обезболиванием, достигают огромных масштабов. Хотя управление болью является основополагающим аспектом медицинской помощи, существуют несколько барьеров для эффективного и адекватного управления болью: недостаточное знание медицинским персоналом рекомендаций по обезболиванию [9, 10], частое отсутствие соответствующей документации по оценке и лечению боли в историях болезни (не везде разработаны карты по диагностике боли и проводимому обезболиванию) [11], недостаточное количество времени для уточнения наличия боли и ее характеристик вследствие стресса, интенсивности работы медиков [12], ограничения использования наркотических препаратов в России (сложная система выписки наркотических препаратов) [13]. По данным Международного комитета по контролю над наркотиками, Россия занимает 82-е место в мире по доступности наркотических анальгетиков, при этом уровень использования наркотических лекарств составил 107 статистических условных суточных доз (СУСД) на миллион человек в сутки (показатель меньше 200 СУСД оценивается как недостаточный). В США медицинское потребление наркотиков в 39 раз больше, чем в РФ, в Германии — в 19 раз, в Австрии — в 15 раз, во Франции — в 7 раз, в Белоруссии — в 2 раза [14].

Вышеописанное состояние проблемы свидетельствует о том, что диагностические инструменты, лечение и мониторинг боли должны находиться в рамках специализированной помощи. Необходимы исследования, чтобы определить, как следует организовывать и координировать усилия здравоохранения и общества, чтобы наилучшим образом помочь пациентам с ЗСК, страдающим острой и хронической болью. Среди них, в первую очередь, необходимо выделить больных гемофилией, множественной миеломой, порфирией, болезнью Гоше.

Гемофилия — редкое наследственное (рецессивная мутация в X-хромосоме) заболевание, обусловленное дефицитом фактора свертывания крови VIII — при гемофилии А, либо дефицитом фактора свертывания крови IX — при гемофилии В. Ежегодная заболеваемость гемофилией составляет один случай на 5000 новорожденных мальчи-

ков, а общепопуляционная распространенность оценивается в 8—9 случаев на 100 000 населения. Большинство больных тяжелой формой гемофилии (уровень недостающего фактора свертывания ниже 1 %) на протяжении всей жизни страдают артропатиями с выраженным болевым синдромом. Гемартрозы, как правило, развиваются уже в детском возрасте, повторные кровотечения в тот же сустав способствуют разрушению нормальных тканей и развитию деформирующих артрозов [15]. По данным выполненного в 2014—2015 гг. в ФГБУ «Гематологическом научном центре» МЗ РФ исследования около 40 % больных гемофилией страдают от хронической боли в суставах и регулярно принимают анальгетики. При этом большинство больных (74 %) отметили, что лечением боли (назначением препаратов) занимались самостоятельно [16].

Множественная миелома — злокачественное лимфопролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке и/или моче и остеолитическими поражениями костей. Заболеваемость в Европе составляет 6 на 100 000 человек в год, а в России «грубый» показатель заболеваемости составляет 1,67 на 100 000. Боль у пациентов с миеломной болезнью обусловлена спонтанными патологическими переломами вследствие инфильтрации костного мозга и костей опухолевыми плазматическими клетками, а также корешковыми болями, периферической полинейропатией. Боль настолько выражена у данной категории пациентов, что приводит к их обездвиживанию и инвалидизации [17].

Интенсивный болевой синдром отмечается при острых порфириях — группе наследственных заболеваний, обусловленных нарушениями синтеза гема с повышением содержания промежуточных продуктов порфиринов в крови и тканях. В начале заболевания после воздействия порфириногенных факторов появляются боли в животе, конечностях. К концу второй недели заболевания появляется мышечная слабость, переходящая в парезы и параличи, что зачастую приводит к появлению пролежней, развитию интенсивной скелетно-мышечной боли. При порфирии необходимо лечение боли с учетом существующих ограничений по применению анальгетиков [18].

Болезнь Гоше — наиболее частая форма наследственных ферментопатий, объединенных в группу лизосомных болезней накопления, в основе которых лежит дефект лизосомного фермента β -D-глюкозидазы (глюкоцереброзидазы), ответственного за катаболизм липидов. Тяжелые боли при данной патологии связаны с поражением трубчатых костей, возникновением костных кризов (костные боли), нарушением подвижности в суставах, обусловленной асептическим некрозом, также часты патологические переломы. Проведение длительной анальгетической терапии является неотъемлемой частью лечения этих пациентов [19].

Боль различного характера встречается в гематологии также у пациентов с лейкозами, лимфомами, миелопролиферативными заболеваниями, гиперкоагуляционным синдромом.

На этапах химиотерапевтического лечения у гематологических пациентов возникает боль различной локализации и этиологии, которую необходимо адекватно купировать, предупреждая хронизацию боли, сокращая связанные с этим различные осложнения и сроки госпитализации.

Острый послеоперационный болевой синдром наблюдается у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, апластической анемией, сублейкемическим миелозом, лимфомами, наиболее распространенным оперативным вмешательством у которых является лечебно-диагностическая спленэктомия. Неадекватное послеоперационное обезболивание — фактор, способствующий активации симпатической нервной системы, повышению плазменной концентрации катехоламинов, приводящих к гипертензии, коронарному спазму, а также являющихся прокоагулянтами и, соответственно, индуцирующих тромботические осложнения [20].

Создание в лечебных учреждениях служб противоболевой помощи является настоятельным велением времени. Более 83 % клиник Великобритании содержат службы боли, при этом отсутствие подобного звена считают основной причиной неадекватного обезболивания [21].

В основе организации службы лечения острой боли лежит мультидисциплинарный подход, одобренный различными крупнейшими организациями по противоболевой помощи, в том числе Организацией по разработке национального руководства США по лечению острой

боли (US Acute Pain Management Guideline Panel), Международной ассоциацией исследования боли (International Association for Study of Pain) [22]. Представляется, что в связи со сложностью патогенеза и многообразием видов боли при гематологических заболеваниях помощь должна быть междисциплинарной, то есть оказываться специально организованными командами специалистов.

В настоящее время существуют две основные модели организации служб боли: менее затратная европейская (служба укомплектована медсестрами) и более затратная североамериканская, где лечением боли занимаются врачи.

В большинстве крупных лечебных учреждений США службы лечения острой боли комплектуются, в основном, анестезиологическим персоналом. Обычно служба состоит из штатных анестезиологов, резидентов-анестезиологов, специально обученных медицинских сестер, фармакологов и физиотерапевтов [23].

Менее дорогостоящая модель службы острой боли — это так называемая сестринская модель, где основными сотрудниками службы являются специально обученные медицинские сестры, работу которых контролируют анестезиологи [24]. В обычные рабочие часы всю консультативную и экстренную помощь оказывает анестезиолог, затем организуется дежурство на дому (по вызову). Медицинская сестра службы лечения острой боли делает ежедневные обходы всех отделений. Послеоперационное обезболивание проводится в соответствии со стандартными протоколами, которые разработаны совместно с анестезиологами, хирургами и сестрами хирургических отделений.

Службы боли в России — достаточно редкое, медленно развивающееся направление в медицине. В 1976 году открыто отделение терапии болевых синдромов во Всесоюзном научном центре хирургии АМН под руководством проф. В.Н. Цибуляка. В августе 1979 г. приказом МЗ РСФСР № 495 среди мер по улучшению нейрохирургической помощи населению организован Саратовский межобластной противоболевой центр как первое специализированное учреждение такого рода. В последующие годы в различных городах РФ открывались центры оказания помощи при боли. По доступным нам данным, в

настоящее время в Москве насчитывается примерно 10 учреждений, в Санкт-Петербурге — 5, в таких городах как Пермь, Новосибирск, Петрозаводск, Владивосток, Красноярск, — по 1–2 специализированных организаций, оказывающих помощь при боли. Основная направленность этих структур — лечение головной боли, боли в спине.

В настоящее время в соответствии с Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 20 декабря 2012 г. № 1183н (ред. от 01.08.2014) «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников» не существует отдельной специальности «альгология». В то же время функции гематолога в соответствии с приказом от 15 ноября 2012 г. № 930н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи населению по профилю “гематология”» никак специально не регламентируют организацию помощи пациентам с болью. Учитывая положения Российского национального законодательства, не предусматривающего программ подготовки медицинских специалистов по контролю, профилактике и лечению боли, остается проблема неадекватного обезболивания, в том числе в гематологии. Основным организующим противобольную помощь звеном в гематологическом стационаре в соответствии с приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю “анестезиология и реаниматология”» может являться анестезиолог-реаниматолог, в основные задачи которого входит лечение боли.

Доступность и качество оказания медицинской помощи являются важнейшими целями государственной политики в области охраны здоровья граждан в России и отражены как приоритеты в Указе Президента РФ от 31.12.2015 № 683 «О стратегии национальной безопасности Российской Федерации». В соответствии с п. 21 ст. 2 Федерального закона от 21 ноября 2011 года № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ»: качество медицинской помощи — совокупность характеристик, отражающих своевременность оказания медицинской помощи, правильность выбора методов профилактики, диагностики, лечения и реабилитации при оказании медицинской помощи, степень достижения запланированного результата. Такие показатели качества

организации противоболевой службы в гематологическом стационаре достижимы лишь при наличии отдельной службы боли.

С целью последующего определения методов стратегического планирования использован SWOT-анализ. Акроним SWOT (Strengths — сильные стороны, Weaknesses — слабые стороны, Opportunities — возможности, Threats — угрозы) предложен в 1963 г. в США [25]. Рассматривая как объект SWOT-анализа противоболевую помощь пациентам с ЗСК, можно предположить следующие возможности и угрозы.

Возможности:

— повышение качества медицинской помощи пациентам с ЗСК.

Работа по созданию национальной специализированной противоболевой помощи пациентам с ЗСК позволит существенно улучшить уровень диагностики и лечения болевых синдромов, снизить риск хронизации боли, уменьшить количество осложнений, связанных с болевым синдромом, и, как следствие, существенно улучшить качество жизни, сократить сроки госпитализации, уменьшить экономические потери.

Угрозы:

— экономические затраты.

Результаты иностранных исследований показали экономическую эффективность и окупаемость затрат на содержание службы боли: при увеличении суммарной стоимости обезболивающих препаратов и часов работы медицинского персонала отмечается снижение частоты послеоперационных осложнений и длительность пребывания в стационаре [26].

С целью конкретизации практической стороны нами разработан и предложен стратегический план создания службы боли в гематологическом стационаре. В каждом учреждении могут быть различные потребности в работе службы лечения боли пациентов с гематологическими заболеваниями и может потребоваться модификация нижеописанной модели для соответствия местным условиям, поскольку не существует единого, стандартного подхода, который будет работать везде. В качестве основных этапов стратегии развития противоболевой службы в гематологическом стационаре представляется следующее:

1. Разработка рекомендаций по диагностике и терапии болевых синдромов при различных заболеваниях системы крови. Основные положения:

- персонализированный подход;
- различные стратегии, направленные на предоперационный, интраоперационный и послеоперационный период;
- использование мультимодального анальгетического режима;
- комплексное применение фармакологических и нефармакологических методов лечения боли;
- своевременное выявление неблагоприятных побочных реакций;
- постоянная оценка качества противоболевой помощи.

2. Привлечение различных специалистов в процесс лечения хронического болевого синдрома (обеспечение междисциплинарного подхода: психиатр, невролог, врач лечебной физкультуры, врач-физиотерапевт и т.д.). Проведение консилиумов, развитие преемственности ведения пациентов.

3. Обеспечение своевременной, круглосуточной противоболевой помощи пациентам гематологического профиля.

4. Разработка единой информационной базы данных, позволяющей вести регистр пациентов с ЗСК, нуждающихся в противоболевой помощи. Подобная программа позволит систематизировать сведения о пациентах с ЗСК, обращающихся за противоболевой помощью, выявить закономерности возникновения тех или иных видов боли, структурировать особенности диагностики боли, оценить эффективность применения отдельных методов, лекарственных препаратов, их безопасность и качество, прогнозировать экономические затраты.

5. Разработка и внедрение программ обучения и информирования пациентов. Например, обучение пациентов должно начинаться уже параллельно с предоперационным обследованием. Пациенты традиционно считают, что после операции у них будет невыносимая боль, но мало кто из них знает, что возможно эффективное и безопасное обезболивание, и какие оно имеет преимущества. Содержание программы обучения пациентов с ЗСК перед оперативным вмешательством должно быть следующим: осознание пациентом важности адекватного обезболивания; ознакомление с

возможностями больничного персонала в области обезболивания и различными способами облегчения послеоперационной боли; получение практической информации о том, как правильно сообщить персоналу о степени интенсивности болевого синдрома (предварительное знакомство с визуально-аналоговой или цифровой шкалой); объяснение пациенту собственной роли в лечении болевого синдрома.

6. Регулярное проведение мероприятий по преодолению хронической боли (школа боли, семинары по здоровому образу жизни, мероприятия по нелекарственной терапии боли).

7. Подготовка специалистов. Организация специализированного обучения и тематических конференций по проблеме боли для врачей различных специальностей. Доказано, что внедрение образовательных и просветительских стратегий по управлению болью для персонала в клиниках привело к значительному увеличению контроля боли, использованию мультимодальной анальгезии и сокращению средних доз опиоидов [27]. Необходимость перехода от процедуры сертификации врачей на процедуру аккредитации в РФ потребовало разработки банка тестовых заданий по отдельным специальностям, в том числе по гематологии и паллиативной медицинской помощи, включающего в себя вопросы обезболивания.

8. Содействие заинтересованным коллегам в создании специализированных отделений, центров и кабинетов боли в других гематологических стационарах РФ и за рубежом.

9. Развитие и координация российских научных исследований по проблеме боли у гематологических больных. Регулярный пересмотр рекомендаций по лечению боли. Разработка новых методов лечения боли у пациентов с ЗСК.

Таким образом, боль у пациентов с ЗСК распространена и нуждается в своевременной диагностике, терапии, мониторинге, профилактике. В России отсутствует служба боли, которая должна брать на себя функцию лечения боли у гематологических больных. Качественная противоболевая помощь пациентам с ЗСК достижима лишь при наличии специальной (отдельной) службы боли, включающей вышеуказанные стратегические пункты по организации. Реализация

проекта противоболевой службы для пациентов с ЗСК приведет к повышению доступности и качества противоболевой медицинской помощи, уменьшению осложнений, откроет возможность социальной реабилитации больных, скорейшего восстановления трудоспособности.

Список литературы

1. Lanser P., Gesell S. Pain management: the fifth vital sign. *Healthcare Benchmarks*. 2001; 8(6): 68–70.
2. Johansson S.E., Sundquist J. Change in lifestyle factors and their influence on health status and all-cause mortality. *Int J Epidemiol*. 1999; 28: 1073–80.
3. Lin H.Y., Cheng T.T., Wang J.H., et al. Etoricoxib improves pain, function and quality of life: results of a realworld effectiveness trial. *Int J Rheum Dis*. 2010; 13: 144–50.
4. Gordon D.B., Dahl J.L., Miaskowski C., et al. American pain society recommendations for improving the quality of acute and cancer pain management: American Pain Society Quality of Care Task Force. *Arch Intern Med*. 2005; 165(14): 1574–80.
5. Gueant S., Taleb A., Borel-Kuhner J., et al. Quality of pain management in the emergency department: results of a multicentre prospective study. *Eur J Anaesthesiol*. 2011; 28(2): 97–105.
6. Macintyre P.E., Walker S.M. The scientific evidence for acute pain treatment. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010; 23(5): 623–8.
7. Arendts G., Fry M. Factors associated with delay to opiate analgesia in emergency departments. *J Pain*. 2006; 7(9): 682–6.
8. Rupp T., Delaney K.A. Inadequate analgesia in emergency medicine. *Ann Emerg Med*. 2004; 43(4): 494–503.
9. Patrick P.A., Rosenthal B.M., Iezzi C.A., Brand D.A. Timely pain management in the emergency department. *J Emerg Med*. 2015; 48(3): 267–73.
10. Augarten A., Zaslansky R., Matok Pharm I. et al. The impact of educational intervention programs on pain management in a pediatric emergency department. *Biomed Pharmacother*. 2006; 60(7): 299–302.

11. Eder S.C., Sloan E.P., Todd K. Documentation of ED patient pain by nurses and physicians. *Am J Emerg Med.* 2003; 21(4): 253–7.
12. Wilsey B.L., Fishman S.M., Crandall M., et al. A qualitative study of the barriers to chronic pain management in the ED. *Am J Emerg Med.* 2008; 26(3): 255–63.
13. Мартынов А.В., Прилуков М.Д. О современном состоянии правового регулирования в сфере оборота лекарственных средств, содержащих наркотические вещества. *Вестник Нижегородского университета им. Н.И. Лобачевского.* 2016; 2: 143–50.
14. Наличие психоактивных средств, находящихся под международным контролем: обеспечение надлежащего доступа для медицинских и научных целей». Доклад ООН. 2011. URL: <http://www.un.org/ru/development/surveys/docs/incb2010.pdf> (дата обращения 15.02.2016).
15. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиамед; 2006. 215 с.
16. Левченко О.К., Шулутко Е.М., Зоренко В.Ю., Галстян Г.М. Особенности болевого синдрома у пациентов с гемофилией. *Терапевтический архив.* 2016; 88(7): 84–8.
17. Менделеева Л.П. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика. 2018; 2: 725–39.
18. Пустовойт Я.С., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Диагностическая роль отдельных синдромов и симптомов в семиотике острых порфирий. *Гематология и трансфузиология.* 2014; 3: 35–9.
19. Лукина Е.А. Болезнь Гоше: современная диагностика и лечение. *Клиническая онкогематология.* 2009; 2: 196–9.
20. Овечкин А.М. Послеоперационный болевой синдром: клиничко-патолофизиологическое значение и перспективные направления терапии. *Consilium Medicum.* 2005; 7(6): 486–90.
21. Овечкин А.М., Никода В.В. Европа против боли. Обзор материалов IV Конгресса Европейской Федерации международной ассоциации по изучению боли (EFIC). *Боль.* 2004; 3: 69–72.
22. International Association for the Study of Pain (IASP). Desirable characteristics for pain treatment facilities. Available at: <http://www.iasp-pain.org/desirabl.html>

23. Gaskin D.J., Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain*. 2012; 13(8): 715–24.
24. Rawal N., Berggren L. Organization of acute pain services — a low cost model. *Pain*. 1994; 57: 117–23.
25. Лейк Н. Практикум по стратегическому планированию. М.: Поколение; 2006. 304 с.
26. Stadler M., Schlander M., Braeckman M., et al. A cost-utility and cost-effectiveness analysis of an acute pain service. *J Clin Anesth*. 2004; 16(3): 159–67.
27. Low S.J., Wong S.S., Qiu Q., et al. An Audit of Changes in Outcomes of Acute Pain Service: Evolution Over the Last 2 Decades. *Medicine (Baltimore)*. 2015; 94(40): 1673–9.

ЭКОНОМИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ПОСТРОЕНИЯ ПРОТИВОБОЛЕВОЙ СЛУЖБЫ В ГЕМАТОЛОГИИ

Обезболивание гематологических пациентов является актуальной, мало изученной проблемой в русскоязычной медицинской литературе. Наиболее вероятной причиной недостаточного внимания к боли в гематологии представляется тот факт, что сама по себе данная специальность — сравнительно молодая наука: наиболее известные гематологические центры сложились в Москве и Ленинграде в 1960–1970 гг. [1, 2]. Особенно интенсивное развитие гематологии приходится на последнюю четверть XX и XXI века. Оно характеризуется появлением цитогенетических, молекулярно-генетических, иммунологических, иммуноморфологических методов, повлекших новые подходы к диагностике и лечению заболеваний крови. Возможно, в связи с этим такая ветвь, как обезболивание гематологических больных, еще недостаточно развита. Существует и обратная сторона данного вопроса: неадекватное управление болью наблюдается и в иных областях медицины. В настоящее время, несмотря на огромные материально-нравственные затраты, связанные с болью, и существующее множество рекомендаций по управлению болью, в мире регистрируется по-прежнему несвоевременная диагностика и лечение боли [3, 4]. Таким образом, учитывая всю сложность лечения боли и рост пациентов с заболеваниями системы крови (ЗСК), служба перспективна и актуальна.

В данной главе предложена модель службы боли для пациентов с ЗСК, учитывающая современные экономические, правовые, клинические, социальные аспекты.

Организация отделения противоболевой помощи пациентам с ЗСК целесообразна в структуре гематологической клиники. Приведенные

ниже аспекты организации деятельности отделения противоболевой помощи у пациентов с ЗСК основаны на утвержденных Минздравом правилах организации отделений реабилитации и паллиативной помощи онкологического диспансера и медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь больным с онкологическими заболеваниями, а также порядках оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология» [5, 6].

Отделение противоболевой помощи должно осуществлять следующие функции:

- разработка индивидуальных схем противоболевой терапии пациентам с ЗСК амбулаторно, в условиях дневного стационара и стационарно;
- осуществление оценки эффективности и переносимости лечения с использованием лабораторных и инструментальных методов;
- назначение наркотических средств в соответствии с установленным законодательством [7];
- обучение вновь приходящих специалистов, взаимодействие и обучение внешних специалистов;
- ведение научно-исследовательской работы;
- участие в образовательных программах для населения по вопросам обезболивания.

Медицинский маршрут пациентов может осуществляться по нескольким сценариям. В отделение лечения боли направляются первичные пациенты, обратившиеся в поликлиническое отделение стационара, имеющие хронический болевой синдром. На данном этапе совместно с гематологом назначается дообследование и согласуется тактика обезболивания. Другая категория пациентов — гематологические больные с острым или хроническим болевым синдромом, находящиеся на стационарном лечении, у которых боль возникает в связи с прогрессией заболевания или является следствием осложнений, побочным эффектом проводимой химиотерапии. Отдельного внимания заслуживают пациенты в послеоперационном периоде. Как правило, первые сутки после хирургического вмешательства пациенты наблюдаются анестезиологом в послеоперационной палате, затем переводятся в профильное

отделение, где необходим постоянный мониторинг боли и коррекция анальгетической терапии.

Тактика обезболивания в преобладающем числе случаев опирается на стандарты оказания специализированной помощи [8–12]. В качестве примеров: у пациентов с множественной миеломой, протекающей с поражением костей позвоночника, могут встречаться такие диагнозы по МКБ X, как S22.0 Перелом грудного позвонка, S22.1 Множественные переломы грудного отдела позвоночника, S32.0 Перелом поясничного позвонка, T91.1 Последствие перелома позвоночника [10]. Встречаются у пациентов с ЗСК полиневропатии, которые кодируются по МКБ X: G61.8 Другие воспалительные полиневропатии, G61.9 Воспалительная полиневропатия неуточненная [8].

Единая Номенклатура медицинских услуг, необходимая при разработке тарифов в рамках программы ОМС, протоколов диагностики и лечения, упрощает процесс лицензирования учреждений, позволяя сократить список услуг в лицензии до конкретных пунктов Номенклатуры [13]. Надзорные органы при проведении проверок обращают особое внимание на соответствие медицинских услуг в преискуранте учреждения таковым в Номенклатуре. Учитывая клинические особенности течения болевых синдромов у пациентов гематологического профиля, наиболее целесообразным представляется включение в перечень следующих услуг: осмотр (консультация) врачом-анестезиологом-реаниматологом (B01.003.001), прием (осмотр, консультация) врача по лечебной физкультуре (B01.020.001), клинико-психологическое консультирование (A13.29.006), прием (осмотр, консультация) врача диетолога (B01.013.001), пункция мягких тканей под контролем ультразвука (или рентгена) (A11.30.024.001), проводниковая анестезия (тестовая блокада) (B01.003.004.002), внутрисуставное введение лекарственных препаратов (A11.04.004), радиочастотная абляция периферических нервов, сплетений, вегетативных ганглиев (A22.24.004). Одним из ключевых недостатков данного перечня услуг является следующее: по причине отсутствия специальности «альголог» в России, отсутствует и соответствующая номенклатура — консультация альголога. Функции специалиста по боли выполняют врачи различных специальностей (анестезиолог-реаниматолог, невролог и другие).

Приведенные ниже штат и оснащение отделения противоболевой помощи у пациентов с ЗСК основаны на рекомендациях по численности штата и оснащению отделения в близких Порядках оказания медпомощи:

1) Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология» (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 930н);

2) Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология» (утв. приказом Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 915н с изменениями и дополнениями от 23 августа 2016 г., 4 июля 2017 г.).

Руководство отделением лечения боли осуществляет заведующий, на должность которого назначается специалист, соответствующий квалификационным требованиям к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки «Здравоохранение и медицинские науки», утвержденным приказом Министерства здравоохранения РФ от 8 октября 2015 г. № 707н [14], по специальности «гематология» или «анестезиология и реаниматология». Руководитель отделения должен обладать опытом в вопросах лечения боли и иметь дополнительное образование в этой области. В лечении болевых синдромов необходим мультидисциплинарный подход, обеспечивающий терапевтическую и экономическую эффективность [15]. Первостепенная роль анестезиолога-реаниматолога в оказании противоболевой помощи определена Приказом Министерства здравоохранения Российской Федерации от 15 ноября 2012 г. № 919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю “анестезиология и реаниматология”» [16]. Учитывая данный факт, в штат отделения лечения боли в гематологическом стационаре представляется целесообразным включить следующих специалистов: анестезиолог-реаниматолог (1 на 75–100 коек, с учетом коек дневного стационара), врач лечебной физкультуры (1 на 75–100 коек, с учетом коек дневного стационара), диетолог (0,5 на 75–100 коек, с учетом коек дневного стационара), инструктор по лечебной физкультуре (1 на 1 врача по лечебной физкультуре), медицинский психолог (0,5 на 60 коек онкологического стационара),

медицинская сестра (1 на 1 врача), санитарская работа выводится на аутсорсинг (клининговая компания). Целесообразно также включение в штат ортопеда и невролога.

Штатная численность отделения устанавливается в зависимости от объемов проводимой лечебно-диагностической работы с учетом рекомендуемых штатных нормативов, предусмотренных приложением № 26 к Порядку оказания медицинской помощи населению по профилям «онкология» и «гематология» [5, 6].

Необходимо оснащение отделения специальным оборудованием, обозначенным в стандарте оснащения, предусмотренном приложениями к Порядкам оказания медицинской помощи населению по профилям «онкология» и «гематология». В основу легли стандарты оснащения наиболее близких по замыслу, таких отделений как реабилитация онкологического диспансера, паллиативная помощь онкологического диспансера. Кроме того, оснащение федеральных медицинских организаций, оказывающих специализированную, в том числе высокотехнологичную медицинскую помощь, осуществляется индивидуально с учетом направлений научной деятельности и достижений фундаментальной медицины, экспериментальной и клинической гематологии и онкологии [5, 6]. Основу технического оснащения, позволяющего выполнять малоинвазивные процедуры, составляют: аппарат для проведения радиочастотной внутритканевой термоабляции (РЧА), УЗИ-аппарат экспертного класса, С-дуга (рентгенологическая установка).

Принимая во внимание опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России, выделены следующие наиболее часто встречающиеся гематологические нозологии, включающие болевой синдром: врожденные коагулопатии (гемофилия, болезнь Виллебранда) — 35 %; тромбофилия — 22 %; множественная миелома — 17 %; лейкозы — 13 %; другие орфанные (редкие) болезни — 13 %. Также необходимо принимать во внимание наличие пациентов с острым болевым синдромом (послеоперационный период, премедикация перед различными лечебными и диагностическими процедурами).

Учитывая, что основным барьером создания подобного рода отделений является финансово-экономическая сторона, приводится подробный расчет расходов, связанных с построением отделения.

Предлагается примерный расчет услуг службы на одного профильного больного. Например, на одного больного гемофилией, страдающего хроническим болевым синдромом, вызванным артропатией крупного сустава, приходится: 1) консультация врача анестезиолога-реаниматолога, включающая диагностику вида боли и назначение фармакологического лечения (в некоторых случаях повторная консультация врача анестезиолога-реаниматолога) (B01.003.001); 2) консультация врача лечебной физкультуры с последующим назначением комплекса упражнений для регулярного выполнения (B01.020.001); 3) консультация врача-диетолога (B01.013.001); 4) консультация медицинского психолога (A13.29.006).

Таким образом, в среднем на одного больного гемофилией необходимо затратить 4 часа, стоимость обозначенного пакета платных услуг составит примерно 12 000 рублей (каждая услуга — 3000 рублей).

Другой пример: на одного больного с тромбофилией, страдающего болью в поясничном отделе спины (фасеточный синдром) в среднем приходится: 1) консультация врача анестезиолога-реаниматолога, включающая диагностику вида боли и назначение фармакологического лечения (B01.003.001) — 3000 рублей; 2) пункция мягких тканей под контролем ультразвука (или рентгена) (A11.30.024.001) — 2500 рублей; 3) проводниковая анестезия (тестовая блокада) (B01.003.004.002) — 5000 рублей; 4) радиочастотная абляция периферических нервов, сплетений, вегетативных ганглиев (A22.24.004) — 16 000 рублей. Таким образом, в среднем на одного больного тромбофилией необходимо затратить 4 часа, стоимость обозначенного пакета платных услуг составит 26 500 рублей.

Исходя из приведенных клинических случаев, средняя стоимость лечения составляет 19 250 рублей на человека. На 1000 пролеченных профильных больных доход составит примерно 19 250 000 рублей.

По данным литературы, для оптимальной работы отделения лечения боли III уровня необходим пациентопоток 800 первичных обращений в год [15].

Ниже представлен перечень прямых расходов в год на отделение, включающий среднюю заработную плату персонала, стоимость расходников и медикаментов, амортизацию оборудования.

Средняя заработная плата с учетом ЕСН (единый социальный налог) рассчитывалась: средняя заработная плата специалиста в Москве [17] за вычетом ЕСН, т.е. взносов на обязательное пенсионное страхование, ставка по которым — 22 %; отчислений на обязательное медицинское страхование, их размер — 5,1 %; платежи в Страховой фонд, составляющие 2,9 %. Младший медперсонал не требуется, включены услуги клининговой компании из расчета 30 руб./кв. м. Таким образом, зарплата врачей (6 человек) и среднего медперсонала (11 человек) не менее 750 000 рублей/месяц (около 9 000 000 рублей в год).

Учитывая, что отделение не будет содержать коек, мягкий инвентарь и питание из расходов исключаются.

Расчет медикаментов:

— около половины будут нуждаться в наркотических анальгетиках (морфин, промедол, кодеин, трамадол);

— около 80 % будут выписаны ненаркотические анальгетики (целекоксиб, диклофенак, парацетамол);

— в среднем около 15 % пациентов имеют признаки нейропатической боли и должны быть обеспечены специфическим лечением (габапентин, прегабалин, amitриптилин, дулоксетин);

— инвазивные процедуры (блокады, РЧА) достаточно редки в гематологическом стационаре, учитывая возможные геморрагические и инфекционные осложнения, на их долю может приходиться около 20 % пациентов.

Таким образом, расчет расходов на медикаменты произведен с помощью следующей формулы: количество пациентов, нуждающихся в препарате в год \times 30 дней в месяц \times средняя стоимость суточной дозы препарата. В качестве примера приводится целекоксиб — препарат из класса нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) с селективным действием (в отличие от неселективных НПВП не влияет на функцию тромбоцитов и может использоваться у пациентов с нарушениями свертывания крови по типу гипокоагуляции). Учитывая прогноз назначения данного препарата: около 80 % пациентов — 640 пациентов в год — 53 пациента в месяц в среднем \times среднюю стоимость суточной дозы препарата на 1 пациента — 80 рублей/сутки

(максимальная суточная доза препарата — 400 мг/сутки; упаковка, содержащая 10 капсул по 200 мг, стоит 400 рублей) × 30 дней в месяц = 128 000 рублей в месяц. Средняя сумма расходов на медикаменты (включающие Морфин, Тримеперидин, Кодеин, Трамадол, Дулоксетин, Габапентин, Прегабалин, Парацетамол, Целекоксиб, Амитриптилин и др.) составляет около 960 000 рублей/месяц (около 11 500 000 рублей/год).

К дорогостоящему оборудованию относится: аппарат для радиочастотной абляции (РЧА) стоимостью около 900 000 рублей, с помощью которого производится денервация. Например, распространенной процедурой является денервация фасеточных суставов (купирование боли в поясничном отделе позвоночника), которая происходит за счет выделения тепловой энергии при прохождении токов ультравысокой частоты. В результате дозированного воздействия на нерв происходит его термокоагуляция. Перед этой процедурой проводится обычная тест-блокада с помощью местного анестетика (лидокаин или бупивакаин). Обе процедуры выполняются с помощью визуального контроля с применением рентгенологической С-дуги стоимостью около 1 200 000 рублей. Остальные блокады нервных окончаний выполняются под УЗИ-навигацией (стоимость нового УЗИ-аппарата экспертного класса — около 3 500 000 рублей). Средняя сумма за расходные материалы (иглы и анестетики) для инвазивных процедур, которые относительно редки в гематологическом стационаре, — около 100 000 рублей.

Для погашения стоимости объектов основных средств определяется годовая сумма амортизационных отчислений. Годовая сумма амортизационных отчислений определена с помощью линейного способа — исходя из первоначальной стоимости или текущей (восстановительной) стоимости (в случае проведения переоценки) объекта основных средств и нормы амортизации, исчисленной исходя из срока полезного использования этого объекта. Для прибора радиочастотной абляции (РЧА), относящегося к четвертой амортизационной группе (имущество со сроком полезного использования свыше 5 лет до 7 лет включительно) стоимостью 900 000 рублей, годовая норма амортизации — 20 %. Годовая сумма амортизационных отчислений

составит 180 000 рублей. Для прибора рентгенологической установки (С-дуга), относящегося к пятой амортизационной группе — имущество со сроком полезного использования свыше 7 лет до 10 лет включительно, стоимостью 1 250 000 рублей, годовая сумма амортизационных отчислений составит 250 000 рублей. Для прибора УЗИ, относящегося к пятой амортизационной группе — имущество со сроком полезного использования свыше 7 лет до 10 лет включительно, стоимостью 3 500 000 рублей, годовая сумма амортизационных отчислений составит 700 000 рублей [18]. Итоговая годовая сумма амортизационных расходов составляет около 1 130 000 рублей.

Годовые прямые расходы включают в себя: среднюю заработную плату персонала (9 000 000 рублей), стоимость расходников (100 000 рублей), стоимость медикаментов (11 500 000 рублей), амортизацию оборудования (1 130 000 рублей) и составляют примерно 21 730 000 рублей в год.

Косвенные расходы рассчитывались из расчета затрат на коммунальные платежи, ремонт оборудования, зарплаты «немедиков» и прочих «непрямых» на 1 метр площади. С целью проектирования минимальных площадей помещений отделения противоболевой помощи в качестве прототипа из «Правил проектирования зданий и помещений медицинских организаций» от 17.06.2017 г. [19] взят офис врача общей практики, общая площадь которого составляет примерно 52 кв. м (включает в себя вестибюль-ожидальную, уборную для посетителей, уборную персонала, кабинет врача, процедурную). Косвенные расходы, включающие затраты на коммунальные платежи, рассчитывались с помощью информационного инструмента, предназначенного для примерного расчета платы за коммунальные услуги исходя из данных об установленных тарифах на коммунальные ресурсы и объемах потребления [20].

Ремонт и обслуживание оборудования оцениваются в 1 % от стоимости оборудования. Исходя из этого: ремонт и обслуживание аппарата РЧА — 9000 рублей; рентгенологической С-дуги — 12 500 рублей; УЗ-аппарата — 35 000 рублей.

Прочие расходы производятся из расчета 10 % от общего числа расходов [21].

В сводный сметный расчет стоимости включается резерв средств на непредвиденные работы и затраты, предназначенный для возмещения стоимости работ и затрат, потребность в которых возникает в процессе разработки рабочей документации или в результате уточнения проектных решений или условий в отношении объектов (выполнения видов работ), предусмотренных в утвержденном проекте. Резерв средств на непредвиденные работы и затраты определяется государственным заказчиком по согласованию с главным распорядителем средств соответствующего бюджета в размерах, не превышающих 3 % [22].

Таким образом, годовые косвенные расходы вычисляются: коммунальные платежи ($10\,779 \times 12 = 129\,350$ рублей) плюс ремонт и техническое обслуживание оборудования ($56\,500$ рублей), плюс прочие расходы ($(11\,557\,156 + 129\,350 + 56\,500) \times 10 : 100 = 1\,174\,300$ рублей), плюс непредвиденные расходы ($(11\,557\,156 + 129\,350 + 56\,500) \times 3 : 100 = 352\,290$ рублей). Итого, косвенные расходы за год составляют примерно $1\,712\,440$ рублей.

Общая сумма годовых расходов (прямых и косвенных) составляет примерно $23\,442\,440$ рублей.

Развитие противоболевой помощи гематологическим пациентам является актуальной задачей, решение которой позволит повысить качество оказания медицинской помощи. Приведенная модель отделения лечения боли для пациентов гематологического профиля, составленная в соответствии с современными экономическими, организационными, правовыми, клиническими критериями, может являться полезной в российской практике здравоохранения.

Примечание. В статье указана минимальная стоимость услуг и товаров, актуальная в 2019 г. на территории РФ.

Список литературы

1. Кассирский И.А. Проблемы и ученые. М.: Медгиз; 1949: 245–64.
2. Кассирский И.А., Кассирский Г. И. Очерки и рассказы. М.: Русский путь, 2012.

3. Rupp T., Delaney KA. Inadequate analgesia in emergency medicine. *Ann Emerg Med.* 2004; 43(4): 494–503.
4. Patrick P.A., Rosenthal B.M., Iezzi C.A., Brand D.A. Timely pain management in the emergency department. *J Emerg Med.* 2015; 48(3): 267–73.
5. Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «гематология» (утв. приказом Минздрава России от 15.11.2012 г. № 930н).
6. Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология» (утв. приказом Минздрава России от 15.11.2012 г. № 915н с изменениями и дополнениями от 23 августа 2016 г., 4 июля 2017 г.).
7. Приказ Минздравсоцразвития России от 12.02.2007 г. № 110 (ред. от 26.02.2013) «О порядке назначения и выписывания лекарственных препаратов, изделий медицинского назначения и специализированных продуктов лечебного питания» (вместе с «Инструкцией по заполнению формы № 148-1/у-88 “Рецептурный бланк”», «Инструкцией по заполнению формы № 107-1/у “Рецептурный бланк”»).
8. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 г. № 1537н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при хронической воспалительной демиелинизирующей полиневропатии» (Зарегистрировано в Минюсте России 01.04.2013 г. № 27954).
9. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 г. № 1544н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при диабетической полиневропатии» (Зарегистрировано в Минюсте России 05.03.2013 г. № 27459).
10. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 г. № 1522н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при переломах грудного и/или поясничного отдела позвоночника, вывихах, растяжении и повреждении капсульно-связочного аппарата (консервативное лечение)» (Зарегистрировано в Минюсте России 18.03.2013 г. № 27725).
11. Приказ Минздрава России от 7.11.2012 г. № 653н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при дегенеративных заболеваниях позвоночника и спинного мозга».
12. Приказ Минздрава России от 24.12.2012 г. № 1547н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при поражении межпозвонкового диска и других отделов позвоночника с радикулопатией (консервативное лечение)».

13. Приказ Минздрава России от 13.10.2017 г. № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг»
14. Приказ Минздрава России от 8.10.2015 г. № 707н (зарегистрирован Минюстом России 23.10.2015 г., регистрационный № 39438), с изменениями, внесенными приказом Минздрава России от 15.06.2017 г. № 328н (зарегистрирован Минюстом России 3.07.2017 г., регистрационный № 47273).
15. Санчес П., Риера де Кониас П., Сомоса Э. Организация лечения хронического болевого синдрома: стандарты и рекомендации. Под ред. Корячкин В.А. ЭЛБИ-СПб: 2016. 142 с.
16. Приказ Минздрава России от 15.11.2012 г. № 919н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю “анестезиология и реаниматология”».
17. Официальный сайт зарплаты врачам в Москве. URL: <https://visasam.ru/russia/rabotavrf/zarplata-vracha-v-moskve.html> (дата обращения 10.09.2018).
18. Приказ Минфина России от 13.10.2003 г. № 91н (ред. от 24.12.2010) «Об утверждении Методических указаний по бухгалтерскому учету основных средств» (Зарегистрировано в Минюсте России 21.11.2003 г. № 5252). Раздел IV. Амортизация основных средств.
19. Свод правил СП 158.13330.2014 «Здания и помещения медицинских организаций. Правила проектирования» (утв. приказом Минстроя и жилищно-коммунального хозяйства России от 18.02.2014 г. № 58/пр), изменение № 1 к СП 158.13330.2014 «Здания и помещения медицинских организаций. Правила проектирования» от 17.06.2017 г.
20. Официальный информационный инструмент для онлайн-проверки размера платы за коммунальные услуги. URL: <http://savelovskiy.mos.ru/online-calculator-utility-bills/>(дата обращения 10.09.2018).
21. Семенихин В.В. Прочие расходы в бухгалтерском учете. Все для бухгалтера. 2008; 10: 19–22.
22. Постановление Госстроя России от 05.03.2004 г. № 15/1 (ред. от 16.06.2014 г.) «Об утверждении и введении в действие Методики определения стоимости строительной продукции на территории Российской Федерации» (вместе с «МДС 81-35.2004»). Резерв средств на непредвиденные работы и затраты.

ПРАВОВЫЕ И МЕДИЦИНСКИЕ ВОПРОСЫ НАЗНАЧЕНИЯ ОПИОИДНЫХ АНАЛЬГЕТИКОВ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Особенности использования наркотических анальгетиков у пациентов с заболеваниями системы крови (ЗСК), играющих ключевую роль при лечении как сильной, так и умеренной боли, недостаточно освещены в доступной литературе. Согласно рекомендациям Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), эффективная тактика лечения боли сводится к назначению нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) и парацетамола при слабой боли, трамадола и кодеина при умеренной и опиоидных анальгетиков морфинового ряда при сильной боли [1]. Наркотические анальгетики, не сравнимые ни с одним другим классом обезболивающих препаратов по своей эффективности, играют ключевую роль при лечении как сильной, так и умеренной боли у пациентов с ЗСК.

В настоящей главе освещены такие вопросы, как: распространенность использования опиоидов у пациентов с ЗСК, идентификация причин назначения опиоидов, распределение назначения наркотических препаратов по нозологиям, номенклатура наркотических анальгетиков, их пути введения.

В 2017 году проведено одномоментное ретроспективное исследование, в которое включены 335 пациентов с ЗСК, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России. Согласно полученным результатам, 21 % пациентов с ЗСК получали опиоиды. Востребованность опиоидов в основном выявлена при следующих нозологиях: множественная миелома (ММ) — 14 %, врожденные коагулопатии (гемофилия, болезнь Виллебранда) — 15 %, острый лейкоз — 21 %, лимфомы — 20 % (рис. 4.1).

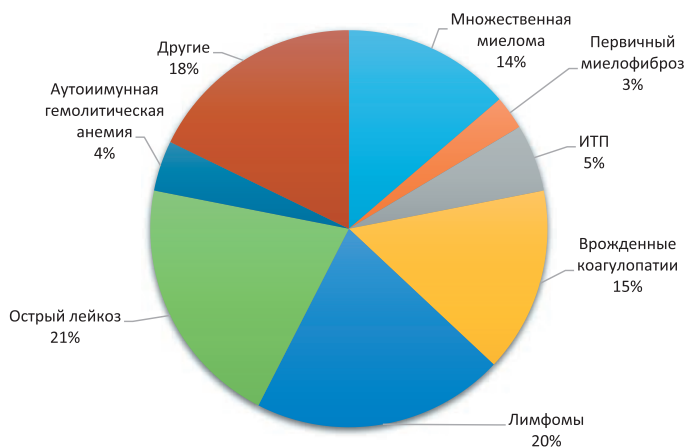


Рис. 4.1. Распределение использования наркотических анальгетиков при различных заболеваниях системы крови (n = 72)

Среди причин назначения наркотических анальгетиков: 49 % — купирование боли в периоперационном периоде; 22 % — лечение острой или хронической боли различного генеза; 17 % — премедикация перед выполнением трансплантации костного мозга; 12 % — обезболивание перед процедурой (установка центрального венозного катетера (ЦВК), бронхоальвеолярный лаваж и другие) (рис. 4.2).

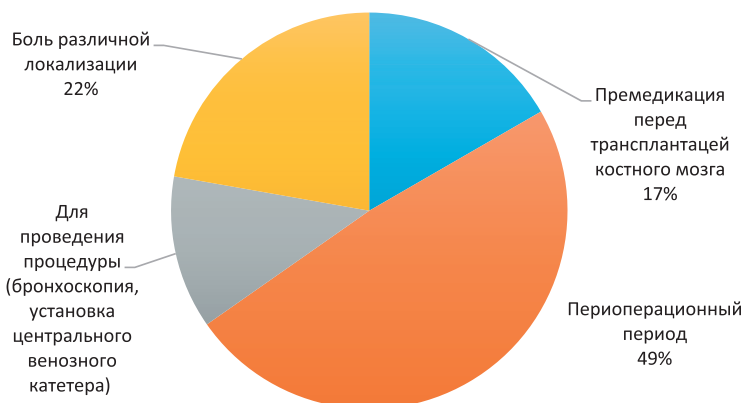


Рис. 4.2. Причины назначения опиоидов у пациентов с заболеваниями системы крови (n = 72)

Назначение опиоидов с целью уменьшения боли и болевых ощущений следующей локализации и генеза: 29 % — боль в ротовой полости (стоматит, гингивит, фарингит) у пациентов с миелотоксическим агранулоцитозом; 17 % — боль в спине у пациентов с множественной миеломой; 12 % — боль в суставах у пациентов с гемофилией и болезнью Гоше; 12 % — боль в послеоперационной ране. Среди других причин выявлены: лихорадка, потрясающий озноб, боль в груди, боль в костях, постпункционный синдром (ППС), боль в промежности (рис. 4.3).

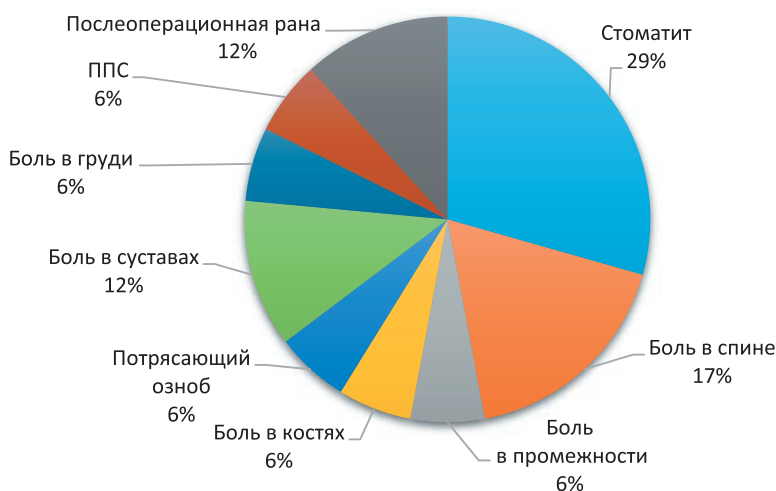


Рис. 4.3. Локализация боли, потребовавшая назначения опиоидов у пациентов с ЗСК

При анализе номенклатуры используемых наркотических анальгетиков выявлено, что в большинстве случаев назначаются опиоиды короткого действия: тримеперидин (промедол) — в 43 % случаев; фентанил для внутривенного введения — в 30 %; фентанил длительного действия в виде трансдермальной терапевтической системы (ТТС) — в 9 % случаев; в 5 % случаев используется морфин методом контролируемой пациентом анальгезии, реже используются трамадол и кетамин (рис. 4.4).

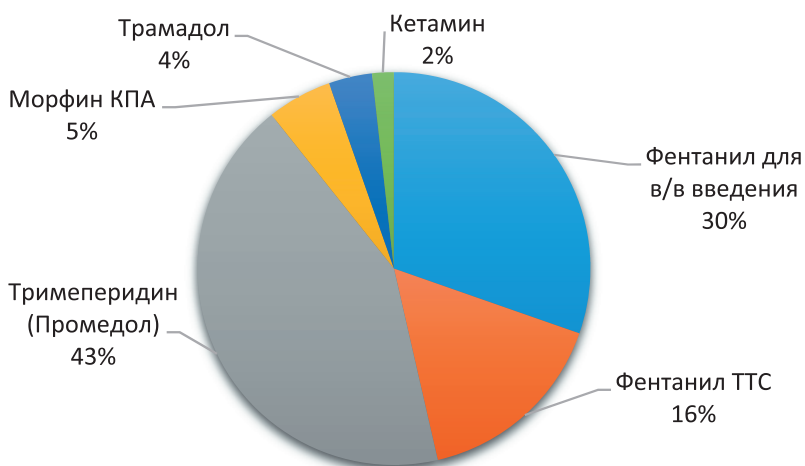


Рис. 4.4. Номенклатура наркотических анальгетиков, используемых у пациентов с заболеваниями системы крови

Зачастую выбор именно опиоидов в лечении умеренной и сильной боли у пациентов с ЗСК обусловлен имеющимися ограничениями по применению других обезболивающих препаратов и методов у данной категории пациентов. Использование НПВП способно усилить гипокоагуляцию путем дезагрегации тромбоцитов, что недопустимо у больных с уже имеющимися тяжелыми нарушениями гемостаза (тромбоцитопении, дефицит факторов свертывания крови). Интервенционные методы обезболивания с применением инвазивных технологий: лечебно-диагностические блокады, эпидуральные инъекции, интратекальные помпы, нейромодуляция также не рекомендованы в связи с высоким риском развития геморрагических и инфекционных осложнений [2, 3]. При этом боль — достаточно часто встречающееся ощущение у пациентов с ЗСК. Как показало проведенное в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России в 2014 году исследование, около 40 % пациентов с врожденным дефицитом VIII и IX факторов свертывания крови страдают от сильной боли в суставах [4]. По данным разных авторов [5–7], сильная и умеренная боль при онкогематологических заболеваниях встречается у 52–76 % пациентов. Однако данные настоящего исследования демонстрируют

сравнительно низкий показатель назначения опиоидов — 21 %. Наиболее вероятно это связано с проведением патогенетического лечения и назначением обезболивающих препаратов ненаркотического ряда. Также одними из возможных факторов могут являться сложности, связанные с выпиской, регистрацией наркотических анальгетиков и контролем побочных эффектов опиоидов.

На территории Российской Федерации сложную систему контроля и отчетности использования последних в медицинских учреждениях (в том числе в гематологическом стационаре) определяет ряд нормативно-правовых актов, основными из которых являются: ФЗ № 3 «О наркотических средствах и психотропных веществах» от 08.01.1998 г., ФЗ № 61 «Об обращении лекарственных средств» от 12.04.2010 г., ФЗ № 99 «О лицензировании отдельных видов деятельности» от 04.05.2011 г., ФЗ № 323 «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21.11.2011 г. (ред. от 29.12.2015 г.), Уголовный кодекс Российской Федерации от 13.06.1996 г. № 63-ФЗ (ред. от 28.11.2015 г.), Кодекс Российской Федерации об административных правонарушениях (КоАП РФ) от 30.12.2001 г. № 195-ФЗ (ред. от 29.12.2015 г.). Необходимо выделить также постановления Правительства РФ: № 681 «Об утверждении перечня наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, подлежащих контролю в Российской Федерации» от 30.06.1998 г., № 892 «Об утверждении Правил допуска лиц к работе с наркотическими средствами и психотропными веществами» от 6.08.1998 г., № 1085 «О лицензировании деятельности по обороту наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров, культивированию наркосодержащих растений» от 22.12.2011 г., № 644 «О порядке представления сведений о деятельности, связанной с оборотом наркотических средств и психотропных веществ, и регистрации операций, связанных с оборотом наркотических средств, психотропных веществ» от 4.11.2006 г., № 1148 «О порядке хранения наркотических средств, психотропных веществ и их прекурсоров» от 31.12.2009 г. [8].

Во многом серьезный контроль за выпиской обезболивающих препаратов морфинового ряда на территории РФ обусловлен возможными фатальными последствиями. Слабоконтролируемая выписка

и злоупотребление опиоидами представляют серьезную проблему в некоторых странах, например в США [9]. Имеются данные о том, что опиоиды обладают лишь ограниченной эффективностью в управлении хронической болью в связи с развитием толерантности и гипералгезии, а увеличение доступности предписанных опиоидов способствует росту числа случаев зависимости и смертности от передозировки. В 2012 году опубликовано исследование, в котором указана положительная корреляция между назначением наркотических анальгетиков и ростом летальности на территории США [10].

Тем не менее назначение опиоидов в практике ведения гематологических больных является неотъемлемой частью оказания качественной медицинской помощи. Боль при гематологических заболеваниях имеет различный генез и может быть связана непосредственно с течением основного заболевания, его осложнениями и сопутствующей патологией, а также являться побочным эффектом проводимого лечения (табл. 4.1). Согласно общепринятой классификации видов боли (с точки зрения патофизиологии), к ноцицептивной глубокой соматической боли в гематологии можно отнести состояния, сопровождающиеся опухолевым процессом в костном мозге, приводящие к остеодеструкции или растяжению капсулы селезенки и печени вследствие инфильтрации опухолью. Примером такого вида боли может служить боль при множественной миеломе (ММ). Около 70 % пациентов, страдающих этим злокачественным лимфопролиферативным заболеванием, предъявляют жалобы на боль в области грудного, пояснично-крестцового отделов позвоночника и плоских костей [11]. Боль при ММ возникает вследствие инфильтрации костного мозга патологическими плазматическими клетками, что приводит к остеодеструкции, деформациям, переломам. Также при ММ встречается смешанная (ноцицептивная и нейропатическая) боль. Согласно полученным данным, 17 % от общего количества опиоидов применяется для купирования интенсивной боли в спине у пациентов с ММ.

К ноцицептивной соматической глубокой боли относится также боль при постпункционном синдроме (ППС). ППС — головная боль и явления менингизма, возникающие после люмбальной пункции.

Последняя рутинно выполняется в гематологическом стационаре с лечебно-диагностической целью и для осуществления спинальной, спинально-эпидуральной анестезии [12]. Лечение ППС зачастую включает назначение опиоидных анальгетиков.

Другим видом боли, встречающейся в гематологии, является поверхностная соматическая [13]. К ней относятся болевые ощущения при поражении кожи (например, при грибковидном микозе, реакции «трансплантат против хозяина»), а также слизистых при мукозитах ротовой полости и пищевода у пациентов с миелотоксическим агранулоцитозом. По данным настоящего исследования, 29 % опиоидов приходится на лечение этого вида боли при стоматите, гингивите, фарингите (мукозит ротовой полости) у пациентов, страдающих острыми лейкозами, с развитием миелотоксического агранулоцитоза.

Примером смешанной боли, включающей нейропатический и соматический компоненты, в гематологии может служить боль при артропатиях у пациентов с гемофилией и болезнью Гоше. По данным проведенного исследования, с целью ее купирования назначается 12 % от общего числа назначенных опиоидов по поводу боли различного генеза. Висцеральная боль встречается при абдоминальном компартмент-синдроме и/или инфильтрации внутренних органов, гепатоспленомегалии. Подобные изменения, например, наблюдаются при сублейкемическом миелозе.

Таблица 4.1.

Патофизиология наиболее распространенных болевых синдромов у пациентов с заболеваниями системы крови [13]

Вид боли	Характер	Пример
Ноцицептивная соматическая глубокая	Локализованная (в остальном может носить различные характеристики)	Рост опухоли костного мозга, приводящий к остеолизису; растяжение капсул селезенки и печени при расширении органов; постпункционный синдром (ППС); внутричерепная гипертензия (менингит или опухоль головного мозга)

Вид боли	Характер	Пример
Ноцицептивная соматическая поверхностная	Локализованная, интенсивная	Мукозит ротовой полости, реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) с поражением кожи и другие кожные повреждения
Ноцицептивная висцеральная	Разлитая Постоянная Спастическая Может сопровождаться тошнотой	Инфильтрация и / или компрессия внутренних органов брюшной полости; гепатоспленомегалия; цистит
Нейропатическая периферическая	Имеет специфические характеристики: жгучая, с ощущением онемения, покальвания, повышенной болевой реакцией на холод, тепло, прикосновение	Лекарственная токсичность (алкалоиды барвинка: винкрестин, виндезин, винбластин), постгерпетическая невралгия; невропатии при парапротеинемических гемобластозах
Нейропатическая центральная	Патологическая чувствительность к теплу и холоду	Вовлечение ЦНС в опухолевый процесс или иное повреждение ЦНС (грибковое, ишемическое, геморрагическое)
Смешанная нейропатическая + соматическая		Опухолевое поражение с вовлечением периферического нерва; гемофилическая артропатия, артрозы при болезни Гоше, множественная миелома, амилоидоз, порфирия

Анализ номенклатуры наркотических анальгетиков, используемых с целью купирования болевого синдрома у пациентов с ЗСК, показал, что в 2017 г. применялись: морфин и тримеперидин в виде инъекционного раствора, фентанил в виде инъекционного раствора и трансдермальной терапевтической системы (ТТС). Обращает на себя внимание, что 73 % от всего объема использованных опиоидных анальгетиков для обезболивания больных с ЗСК преимущественно

составили промедол и фентанил в виде растворов для парентерального введения. Применение столь узкого спектра номенклатур опиоидов по сравнению с разрешенным списком на территории РФ (табл. 4.2) может снижать качество обезболивания, ограничивать индивидуальный, дифференцированный подход.

На сегодняшний день в разных странах мира используется 9 основных опиоидных препаратов (морфин, фентанил, кодеин, оксикодон, гидрокодон, гидроморфон, петидин, метадон, тилидин). На основании государственного реестра лекарственных средств по состоянию на 01.01.2017 г. на территории РФ разрешены для использования, помимо морфина и тримеперидина в виде инъекционного раствора, фентанила в виде инъекционного раствора и ТТС, следующие наркотические средства, принципиально различающиеся по способу введения, биодоступности, эквивалентности морфину, продолжительности действия: морфин и фентанил в таблетированной форме, просидол (пропионилфенилэтоксипиперидин), бупренорфин, омпон (морфина гидрохлорид + кодеин + носкапин + папаверина гидрохлорид + тебаин), дигидрокодеин, таргин (налоксон + оксикодон) (табл. 4.2) [8].

Таблица 4.2.

Наркотические препараты, разрешенные для использования на территории РФ, с указанием лекарственной формы, примерной эквивалентности морфину, продолжительности действия, биодоступности

Международное непатентованное название ЛС	Торговое название	Лекарственная форма	Примерная эквивалентность морфину	Продолжительность действия	Биодоступность
Фентанил	Дюрогезик матрикс	Трансдермальная терапевтическая система (ТТС)	150	72 ч	90 %
	Луналдин	Сублингвальная таблетированная форма	150	30–60 мин	60 %
	Фендивия	ТТС	150	3 суток	90 %

Международное непатентованное название ЛС	Торговое название	Лекарственная форма	Примерная эквивалентность морфину	Продолжительность действия	Биодоступность
	Фентадол Матрикс	ТТС	150	3 суток	90%
	Фентадол Резервуар	ТТС	150	3 суток	90 %
	Фентанил	Раствор для парентерального введения	150	20–60 мин	90 %
Морфин	Морфина сульфат	Капсулы пролонгированного действия	1	3–6 ч	33 %
	МСТ Континус	Таблетки пролонгированного действия	1	4–5 ч	33 %
	Морфин	Раствор для парентерального введения	1	3–6 ч	100 %
Морфина гидрохлорид + кодеин + носкапин + папаверина гидрохлорид + тебаин	Омнопон	Раствор для подкожного введения	7,5	4–5 ч	80 %
Тримеперидин	Промедол	Таблетированная форма	1/6	3–4 ч	40 %
		Раствор для парентерального введения			100 %
Пропионил-фенил-этоксиперидин	Просидол	Таблетированная форма (защечная)	1/6	4–6 ч	60 %
Бупренорфин	Транстек	ТТС	60	72 ч	90 %
	Бупранал	Раствор для парентерального введения	60	6 ч	100 %

Международное непатентованное название ЛС	Торговое название	Лекарственная форма	Примерная эквивалентность морфину	Продолжительность действия	Биодоступность
Дигидрокодеин	ДГК Континус	Таблетки пролонгированного действия	1/10	4–5 ч	20 %
Налоксон + Оксикодон	Таргин	Таблетки пролонгированного действия	1,5–2	12 ч	60–87%

На территории РФ запрещено введение опиоидов в спинальное пространство (например, для проведения спинальной анестезии) несмотря на то, что в мире признана эффективность и безопасность данного метода [14, 15]. При этом эпидуральное и нейроаксиальное введение опиоидов разрешено отечественным законодательством [8, 16]. По результатам проведенного исследования не зарегистрировано ни одного случая введения опиоидов эпидурально или интратекально. Последнее может быть обусловлено крайне высоким риском инфекционных и геморрагических осложнений у гематологических больных.

Положительным является введение в практику гематологического стационара обезболивания методом контролируемой пациентом анальгезии (КПА). КПА проводят с использованием программируемого шприцевого насоса с настраиваемыми врачом параметрами безопасности: болюс — одномоментное введение анальгетика и локаут — интервал (время блокировки насоса между введениями). КПА морфином наиболее часто в гематологическом стационаре применяется у пациентов в послеоперационном периоде и у больных с тяжелыми болевыми синдромами при первоначальном подборе необходимых доз опиоидов [13]. При последующем переходе на пролонгированные наркотические препараты необходим расчет на эквивалентные дозы. Эквивалентность морфину (табл. 4.2) является установленной, но примерной величиной, так как существуют индивидуальные особенности и разная восприимчивость к веществу, следовательно, в каждой клинической ситуации необходимо

тщательно отслеживать состояние пациента при смене опиоида и способа его введения. В случае развития побочных эффектов рекомендуется снижение дозы и добавление адьювантного препарата. В ситуациях, когда это неэффективно, возможна ротация опиоида в соответствии с дозами конверсии эквивалентности; при этом доза нового опиоида уменьшается на 20–25 % из-за неполной перекрестной толерантности. Расчеты доз при ротации с одного опиоида на другой проводятся через пересчет на морфин пероральный. Подбор эффективной обезболивающей дозы проводится только с морфином короткого действия. После этого пациенту может быть назначен наркотический препарат пролонгированного действия. При этом морфин короткого действия можно использовать для купирования «прорывной» боли на фоне приема морфина пролонгированного [8]. Согласно проведенному исследованию, ротация опиоидов проводилась в 22 % случаев. В 7,4 % осуществлялся переход с короткодействующего опиоида на наркотический препарат длительного действия. В 3,7 % наблюдалось назначение на первом этапе наркотического анальгетика длительного действия.

Организация индивидуального подхода в назначении опиоидов: выбора анальгетика, подбора доз, ротации опиоидов, соблюдения последовательности назначения, играет ключевую роль в терапии наркотическими анальгетиками, так как позволяет уменьшить или нивелировать побочное действие препаратов. По данным литературы, примерно 50 % больных, получающих опиоиды, страдают от их побочных эффектов, а в 20 % случаев это приводит к прекращению терапии [7]. Помимо наиболее распространенных и известных побочных реакций (сонливость, тошнота, зуд, сухость во рту, замедление перистальтики кишечника, угнетение дыхания, нестабильность гемодинамики, задержка мочеиспускания) существенное значение у больных с ЗСК имеют иммуносупрессия, эндокринологические нарушения, антиноцицепция.

Доказано, что иммунная, эндокринная и нервная системы организма взаимосвязаны. Опиоидные пептиды продуцируются в организме синовиальными клетками, тучными клетками, лимфоцитами, нейтрофилами и моноцитами, мигрирующими в места повреждения [17]. Введение экзогенных опиоидов способно ослаблять выработку собственных опи-

оидов путем воздействия на иммунную и нервную системы организма. Так, в ряде исследований, показано, что наркомания характеризуется угнетением Т-клеточного звена иммунитета и активацией гуморального звена иммунитета, а также высоким уровнем циркулирующих иммунных комплексов [18]. Развивающийся вторичный иммунодефицит характеризуется уменьшением относительного уровня Т-хелперов и угнетением функциональной активности лимфоцитов, изменяются такие функции Т-клеток, как пролиферация, гиперчувствительность замедленного типа, снижается функция НК-клеток [19]. Помимо этих эффектов опиаты могут опосредованно влиять на клетки иммунной системы — через действие на клетки центральной нервной системы, активируя нейроэндокринную систему с последующим увеличением в сыворотке крови уровня глюкокортикостероидов. Данные нарушения приводят к формированию повышенной чувствительности пациентов, употребляющих опиоиды, к бактериальным и вирусным инфекциям. Доказано активирующее влияние морфина на процессы апоптоза макрофагов в экспериментальных условиях (при длительном введении крысам морфина) [20]. В эксперименте также показано, что длительное введение мышам морфина способствовало увеличению у них продукции провоспалительных цитокинов (ИЛ-1 β , интерферона- γ) и оказывало супрессивное влияние на продукцию противовоспалительных цитокинов (ИЛ-4, ИЛ-12, ИЛ-10) [21]. Эксперименты *in vitro* показали, что морфин и другие опиоиды нарушают фагоцитарную и хемотаксическую функцию нейтрофилов и моноцитов, В- и Т-лимфоцитов и увеличивают апоптоз лимфоцитов и фагоцитов [22]. Пациенты с гемобластозами при проведении цитостатической терапии в 80 % случаев страдают инфекционными осложнениями. Нарушение у них иммунного статуса, как правило, обусловлено нейтропенией, нарушением клеточного и гуморального иммунитета, повреждением слизистой ЖКТ [11]. Дополнительная иммуносупрессия, которую могут превносить опиоиды, является существенным и крайне нежелательным явлением в данной ситуации. В связи с этим использование опиоидов у гематологических пациентов должно быть тщательно контролируемым. При этом необходимо также помнить, что сам болезненный стимул связан с иммуносупрессией, обусловленной, в первую очередь, высвобождением

кортизола. У пациентов в послеоперационном периоде значительно снижен клеточно-опосредованный иммунитет, пролиферативная активность лимфоцитов и баланс Т-лимфоцитов [23].

Отдельное внимание при анальгезии наркотическими препаратами следует уделять состоянию эндокринной системы. При длительном приеме наблюдается связанный с опиоидом андрогенный дефицит (opioid associated androgen deficiency (OPIAD), обусловленный снижением уровней гонадотропинов (фолликулостимулирующий гормон и лютеинизирующий гормон), что приводит к неадекватному синтезу половых гормонов, в частности тестостерона [24]. Низкий уровень тестостерона приводит к снижению формирования мышечной массы и костной минерализации, остеопорозу, анемии [25]. Доказано, что прием опиатов в допубертатном периоде замедляет половое созревание [26]. Повышенный риск перелома костей у пациентов, принимающих опиоиды, также обусловлен ингибированием остеобластов, снижением синтеза остеокальцина, увеличением паратиреоидного гормона. Учитывая эти особенности, с особой осторожностью необходимо относиться к длительному приему опиоидов пациентам с ММ. Первыми симптомами данного заболевания являются боли в костях, обусловленные увеличением резорбции костной ткани, связанной с инфильтрацией миеломными клетками, повышением активности остеокластов, которые разрушают кость вокруг опухолевых клеток. При этом отмечается снижение восстановительной способности остеобластов [11]. В такой ситуации назначение опиоидов, которые могут усиливать остеодеструктивный процесс, должно быть особенно строго обоснованным и кратковременным.

Толерантность к высоким дозам опиоидов, по-видимому, развивается быстрее, чем толерантность к респираторной депрессии [27]. Это делает использование опиоидов опасным, так как эскалация, необходимая для поддержания анальгетической эффективности, может увеличить риск передозировки и потенциальный риск зависимости. Необходимо отметить, что на протяжении многих лет ошибочно полагали, что боль защищает от развития зависимости к опиоидным препаратам. В настоящее время доказано, что пациенты, страдающие острой или хронической болью, становятся потенциально зависимыми от их опиоидных обезболивающих препаратов [28].

По данным британского исследования [29], около 4–6 % пациентов, испытывающих зависимость от опиоидов, в последующем переходят на прием запрещенных наркотических препаратов, например героина.

На различных этапах терапии (повторная оценка через 1–4 недели) необходимо обсуждать с пациентом риски долгосрочной терапии опиоидами, а также возможность снижения дозы и перехода на ненаркотические препараты и нефармакологические методы. Продолжительность приема опиоидов должна быть настолько короткой, насколько это возможно. Следует учитывать, что сочетание опиоидов с седативными, снотворными средствами, такими как бензодиазепины, увеличивает риск передозировки. Учитывая возможные побочные эффекты, обусловленные влиянием наркотических анальгетиков, необходимо проводить мониторинг артериального давления, водно-электролитного баланса, уровня гликемии, лютеинизирующего гормона, ФСГ, тестостерона, кортизола, адренкортикотропного гормона, проводить денситометрию [31, 32].

Таким образом, опиоиды являются востребованными анальгетиками среди пациентов с ЗСК. Необходимо уделять большое внимание расширению номенклатуры опиоидов в гематологическом стационаре, оптимизации путей введения, сроков использования, своевременной ротации опиоидов, контролю за специфическими побочными эффектами. Адекватному назначению и управлению наркотическими препаратами необходимо обучать специалистов. Проводя регулярный контроль за состоянием пациента, обучая его своевременно реагировать на возникновение каких-либо изменений, проводя тщательный документальный сбор информации относительно эффективности и наступления побочных явлений, возможно избежать негативных последствий и передозировки.

Список литературы

1. Enting R.H., van der Rijt C.C., Wilms E.B., et al. Treatment of pain in cancer with systemically administered opioids. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2001; 145(20): 950–4.

2. Eyster M.E., Asaad S.M., Gold B.D., et al. Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia*. 2007; 13(3): 279–86.
3. Witkop M., Lambing A., Divine G., et al. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2011; 18(3): 115–9.
4. Левченко О.К., Шулутко Е.М., Зоренко В.Ю., Галстян Г.М. Особенности болевого синдрома у пациентов с гемофилией. *Терапевтический архив*. 2016; 88(7): 84–8.
5. Stalfelt A.M., Brodin H., Pettersson S., Eklöf A. The final phase in acute myeloid leukaemia (AML). A study on bleeding, infection and pain. *Leuk Res*. 2003; 27(6): 481–8.
6. Poulos A.R., Gertz M.A., Pankratz V.S., Post-White J. Pain, mood disturbance, and quality of life in patients with multiple myeloma. *Oncol Nurs Forum*. 2001; 28(7): 1163–71.
7. Ионова Т.И. Актуальные вопросы исследования качества жизни в онкогематологии. *Бюллетень СО РАМН*. 2013; 1.
8. Падалкин В.П., Николаева Н.М., Невзорова Д.В., Савва Н.Н. Информационные материалы по вопросам медицинского применения наркотических средств, психотропных веществ и других препаратов, подлежащих предметно-количественному учету. М.: ИД «АБВ-пресс»; 2017. 228 с.
9. AMCP Partnership Forum. Proceedings of the AMCP Partnership Forum: Breaking the Link Between Pain Management and Opioid Use Disorder. *J Manag Care Spec Pharm*. 2015; 21(12): 1116–22.
10. J Pain Palliat Care Pharmacother. Opioid overdoses in the United States. Centers for Disease Control and Prevention, Public Health Service, U.S. Department Health. 2012; 26(1): 44–7.
11. Менделеева Л.П., Покровская О.С. Протокол диагностики и лечения множественной миеломы. В кн.: Савченко В.Г. (ред.) Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. М.: Практика; 2012: 515–79.

12. Левченко О.К., Буланов А.Ю., Шулутко Е.М., Городецкий В.М. Ранние маркеры и профилактика постпункционного синдрома у доноров костного мозга при спинальной и спинально-эпидуральной анестезии. *Гематология и трансфузиология*. 2012; 57: 58.
13. Niscola P., Scaramucci L., Romani C., et al. Opioids in pain management of blood-related malignancies. *Ann Hematol*. 2006; 85: 489.
14. Meylan N., Elia N., Lysakowski C., Tramer M.R. Benefit and risk of intrathecal morphine without local anaesthetic in patients undergoing major surgery: meta-analysis of randomized trials. *Br. J. Anaesth*. 2009; 102(2): 156–67.
15. Gehling M., Tryba M. Risks and side-effects of intrathecal morphine combined with spinal anaesthesia: a meta-analysis. *Anaesthesia*. 2009; 64(6): 643–51.
16. Тимербаев В.Х., Генов П.Г., Смирнова О.В. Интратекальное введение опиоидов — ситуация в мире и в России. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 3: 70–5.
17. Stein C., Pfluger M., Yassouridis A., et al. No tolerance to peripheral morphine analgesia in presence of opioid expression in inflamed synovia. *J Clin Invest*. 1996; 98: 793–9.
18. Singhal P., Kapasi A., Reddy K., Franki N. Opiates promote T cell apoptosis through JNK and caspase pathway. *Adv Exp Med Biol*. 2002; 493: 127–35.
19. Singhal P.C., Sharma P., Kapasi A.A., et al. Morphine enhances macrophage apoptosis. *J Immunol*. 1998; 160: 1886–93.
20. Bhat R.S., Bhaskaran M., Mongia A., et al. Morphine-induced macrophage apoptosis: oxidative stress and strategies for modulation. *J Leukoc Biol*. 2004; 75(6): 1131–8.
21. Grimm M.C., Ben-Baruch A., Taub D.D., et al. Opiate inhibition of chemokine-induced chemotaxis. *Ann N Y Acad Sci*. 1998; 840: 9–20.
22. Singhal P., Kapasi A., Reddy K., Franki N. Opiates promote T cell apoptosis through JNK and caspase pathway. *Adv Exp Med Biol*. 2002; 493: 127–35.
23. Sista F., Schietroma M., Santis G.D., et al. Systemic inflammation and immune response after laparotomy vs laparoscopy in patients with acute cholecystitis, complicated by peritonitis. *World J Gastrointest Surg*. 2013; 5(4): 73–82.

24. O'Rourke T.K., Wosnitzer M.S. Opioid-Induced Androgen Deficiency (OPIAD): Diagnosis, Management, and Literature Review. *Curr Urol Rep.* 2016; 17(10): 76.
25. Ajo R., Segura A., Mira L., Inda M.D., Alfayate R., Sánchez-Barbie A., Margarit C., Peiró A.M. The relationship of salivary testosterone and male sexual dysfunction in opioid-associated androgen deficiency (OPIAD). *Aging Male.* 2017; 20(1): 1–8.
26. Daniell H.W. Opioid endocrinopathy in women consuming prescribed sustained-action opioids for control of non-malignant pain. *J Pain.* 2008; 9(1): 28–36.
27. Hill R., Lyndon A., Withey S., et al. Ethanol reversal of tolerance to the respiratory depressant effects of morphine. *Neuropsychopharmacology.* 2016; 41(3): 762–73.
28. Roeckel L.A., Le Coz G.M., Gaveriaux-Ruff C., Simonin F. Opioid-induced hyperalgesia: cellular and molecular mechanisms. *Neuroscience.* 2016; 338: 160–82.
29. Compton W.M., Jones C.M., Baldwin G.T. Nonmedical prescription-opioid use and heroin use. *N. Engl. J. Med.* 2016; 374(13): 1296.
30. Volkow N., Benveniste H., McLellan A.T. Use and Misuse of Opioids in Chronic Pain. *Annu Rev Med.* 2018; 69: 451–65.
31. Radahmadi M., Sharifi M.R., Amini M., Fesharaki M. Effect of the co-administration of glucose with morphine on glucoregulatory hormones and causing of diabetes mellitus in rats. *Adv Biomed Res.* 2016; 8(5): 21.
32. Seyfried O., Hester J. Opioids and endocrine dysfunction. *Br J Pain.* 2012; 6(1): 17–24.

МОДЕЛЬ АВТОМАТИЗИРОВАННОЙ ИНФОРМАЦИОННОЙ СИСТЕМЫ КАК ИНСТРУМЕНТ ОРГАНИЗАЦИИ ПРОТИВОБОЛЕВОЙ ПОМОЩИ ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Организация и эффективное функционирование противоболевой службы возможны лишь при тщательном и последовательном ведении сбора данных об особенностях боли каждого пациента [1]. Необходимы регистрация всех пациентов, получающих противоболевую терапию, с обозначением дат первичных и повторных консультаций, используемых методов диагностики и лечения боли, побочных эффектов терапии, наличия или отсутствия улучшения [2]. Только при таком скрупулезном ведении документации возможны этапы пересмотра проводимой терапии, преимущества ведения больных, выявления причин неэффективности лечения, анализа качества противоболевой помощи. Регулярное проведение подобной работы крайне трудоемко и нереалистично в повседневной практике гематологического стационара.

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в 2019 году разработана модель автоматизированной информационной системы (АИС). При разработке АИС и процедур работы с ней была поставлена задача обеспечить соблюдение следующих условий: минимальная трудоемкость, простота в использовании, отсутствие сложных требований к предустановленному программному обеспечению, возможность расширения перечня данных в будущем.

Структура АИС подразумевает введение следующих данных о каждом пациенте:

- номер истории болезни или номер обращения;
- ФИО пациента;

- год рождения;
- дата первого обращения;
- дата последнего визита;
- основной диагноз (гематологический);
- сопутствующие заболевания;
- перенесенные операции;
- особенности образа жизни;
- локализация боли (головная боль, вертеброгенная боль, мышечная боль, боль в суставах, абдоминальная боль, другая боль);
 - вид боли (например: острая, хроническая, ноцицептивная соматическая глубокая (поверхностная), хроническая висцеральная, нейропатическая (центральная или периферическая) и т.д.);
 - результаты оценки боли по различным международным опросникам (интенсивность боли по шкалам NRS и VAS); наличие и выраженность нейропатического компонента боли (данные опросников LANSS или DN4 или Pain Detect); данные опросника WOMAC (оценка функции и интенсивности боли в коленном суставе) и т.д.;
 - данные по выявлению тревоги, депрессии, катастрофизации боли;
 - данные лабораторных и инструментальных методов исследования, которые могут указывать на этиопатогенез боли;
 - использованные фармакологические (препарат и его дозировка) и нефармакологические методы лечения боли;
 - эффект от лечения (0 — без изменения; 1 — улучшение).

Для сбора и хранения данных выбран вариант использования шаблонного файла Microsoft Excel, поскольку практически любое медицинское учреждение при наличии компьютера имеет программное обеспечение, позволяющее работать с файлами этого формата, возможность совершенствовать таблицу сбора данных в будущем.

Вся полученная информация о пациентах собирается и хранится с соблюдением законов РФ об охране персональных и медицинских данных. Все пациенты подписывают информированное согласие на обработку и хранение информации. Правообладателем данных программы является ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

Опытная эксплуатация разработанной АИС проводилась в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, где на постоянной основе в течение

последних лет проводится сбор данных о случаях оказания противоболевой помощи пациентам с ЗСК. Из базы данных (в формате Microsoft Excel) с помощью программы АИС (Microsoft Access) (рис. 5.1–5.3) были сформированы выборки о работе.

№ ист. бол. или обращения	Фамилия	Имя	Отчество	Дата рождения	Дата первого посещения	Дата последнего посещения	Отделение "НИИЦ гематологии"	Телефон
571				15.07.56	07.02.17	03.03.17	КХТЗ	8902
17590				17.03.85	13.04.18	26.03.19	Отдел коагулопатий	8905
9352				12.02.84	26.02.18	02.03.18	Отдел коагулопатий	8923
3878				01.03.99	20.07.17		Отдел коагулопатий	8905
44628				24.11.64	20.09.18	05.03.19	Отдел коагулопатий	8914
20350				08.09.82	21.12.17	31.01.18	Отдел коагулопатий	8904
541				07.10.61	05.02.18	09.04.18	КХТЗ	8923
45391				02.11.75	24.09.18	05.10.18	Отдел коагулопатий	8912
46837				07.08.87	01.10.18	13.12.18	Отдел коагулопатий	
4296				04.06.88	29.01.18	15.03.19	Отдел коагулопатий	8923
31958				25.11.86	03.07.18	14.05.2019	Отдел коагулопатий	8914
32836				16.09.41	16.03.17	02.03.18		8923
3044				23.02.64	28.06.18	11.07.18	КХТЗ	896
3025				19.03.80	06.07.18	29.08.19	КХТЗ	
56604				27.03.98	16.11.18	23.11.18	Отдел коагулопатий	8902
2035				07.08.82	28.04.19	22.05.18		
8318					30.05.18	20.07.18	Отдел коагулопатий	8902
42110				25.05.78	04.09.18		Отдел коагулопатий	
36358				28.07.58	04.04.17	22.06.19	отдел коагулопатий	891
7199				05.05.74	11.02.19	12.02.19	КХТЗ	8902
5722				25.06.62	01.02.19	12.04.19	Отдел коагулопатий	8902
56368				03.02.68				
228331				13.05.80	22.12.17	25.01.17	Отдел коагулопатий	8912
233389				02.09.77	15.03.18	10.04.18	Отдел коагулопатий	8923
230133				21.11.89	04.07.18	13.07.18	Отдел коагулопатий	8923
239176				07.04.51	11.01.18	18.07.18	отдел коагулопатий	8911
227796				22.08.63	25.12.17	15.01.18	отдел коагулопатий	8923
232735				04.12.77	14.11.18	27.02.19	отдел коагулопатий	8902
227276				29.09.80	05.12.17	29.12.17	отдел коагулопатий	8923
236506				09.09.73	14.05.18	13.07.18	отдел коагулопатий	8923
232154				24.02.81	19.02.18	28.02.18	отдел коагулопатий	891
229470				15.01.82	19.01.18		отдел коагулопатий	891
227318				30.06.99	21.11.17		отдел коагулопатий	891

Рис. 5.1. Исходный вид базы данных в виде файла Excel, содержащий сведения о пациентах

В АИС включено 100 пациентов с ЗСК, протекающих с различными болевыми синдромами, которые наблюдались в ФГБУ «НИИЦ гематологии» Минздрава России. Характеристика пациентов: медиана возраста — 44 года; мужчины — 51 %, женщины — 49 %. Распределение пациентов по диагнозам следующее: гемофилия А — 36 %; гемофилия В — 7 %, множественная миелома — 10 %, острый лейкоз — 6 %, миелодиспластический синдром — 1 %, апластическая анемия — 2 %, миелопролиферативные заболевания — 3 %, порфирия — 1 %, тромбофилия — 22 %, лимфома — 7 %, болезнь Виллебранда — 3 %, болезнь Гоше — 1 %, гипопротромбинемия — 1 %. Острая боль регистрировалась у 48 % пациентов, у остальных — хроническая.

При первичном обращении интенсивность боли ≥ 5 баллов по NRS отмечена у 80 % пациентов. Ноцицептивная боль диагностирована у 30 % пациентов, нейропатическая — у 6 %, у большинства остальных — смешанная. Среди основных причин обращений: боль в суставах — 35 %, боль в спине — 26 %, периферическая полинейропатия — 22 %, головная боль — 9 %, стоматит — 8 %. При проведении специфической диагностики боли использовали международные опросники, тензалгометрию, ANI-мониторинг. Основные компоненты терапии: селективные нестероидные противовоспалительные препараты (ингибиторы ЦОГ-2), анилиды, антиконвульсанты, антидепрессанты, наркотические анальгетики (в том числе с использованием метода контролируемой пациентом анальгезии), местные анестетики (в виде трансдермальных систем), кинезиотейпирование, лечебная физкультура.

Идентификатор	Дата рождения	Дата обращения	Статус	Диагностика	Лечение	Состояние	Примечания				
1	15.01.1975	15.01.2015	Статус: здоров	3-й триместр	Транзофенон	3	Транзофенон				
2	17.03.1969	15.03.2015	Статус: здоров	3-й триместр	Транзофенон	3	Транзофенон				
3	4.10.1972	12.03.2014	16.05.2014	05.03.2014	Статус: здоров	89013030173	3-й триместр	Блок в спине	2	Семейный	
4	5.03.1979	20.07.2017	Статус: здоров	89013090113	3-й триместр	Колмакс Валис	3	Блок в спине	4	Неврологический	
5	6.04.1972	24.12.2014	20.05.2015	Статус: здоров	89013020134	3-й триместр	Стрипс Инфен	3	Тотальная С	2	Семейный
6	08.09.1962	21.11.2017	16.01.2018	Статус: здоров	89009130170	3-й триместр	Транзофенон	6	Транзофенон	6	Неврологический
7	07.10.1961	05.02.2016	09.04.2016	КТГ	89013010110	3-й триместр	Милосердие	3	Милосердие	2	Семейный
8	03.11.1975	24.09.2018	05.10.2018	Статус: здоров	89110174218	3-й триместр	Стрипс Инфен	3	ОИП в спине	2	Неврологический
9	07.01.1967	01.10.2016	12.12.2016	Статус: здоров	Транзофенон А	2	Транзофенон А	2	Транзофенон А	4	Семейный
10	12.04.1968	20.03.2018	15.05.2018	Статус: здоров	89148712151	0-й триместр	Транзофенон А	2	Транзофенон А	4	Семейный
11	13.10.1976	10.07.2018	Статус: здоров	89124090124	0-й триместр	Транзофенон А	2	Транзофенон А	4	Семейный	
12	14.08.1963	14.05.2017	05.02.2018	Статус: здоров	89129070114	3-й триместр	Семейный	6	Семейный	3	Неврологический
13	13.10.1964	08.09.2018	11.07.2018	КТГ	89170260168	0-й триместр	Милосердие	3	Милосердие	3	Неврологический
14	08.02.1980	06.07.2018	25.08.2019	КТГ	89124090124	0-й триместр	Стрипс Инфен	3	Стрипс Инфен	3	Неврологический
15	17.04.1964	18.11.2018	21.11.2018	Статус: здоров	89094130177	0-й триместр	Транзофенон А	2	Транзофенон А	4	Семейный
16	05.03.1959	20.04.2019	22.05.2018	Статус: здоров	0-й триместр	Анальгин	6	Транзофенон А	6	Неврологический	
17	07.08.1962	20.04.2019	22.05.2018	Статус: здоров	89013010110	3-й триместр	Блок в спине	6	Блок в спине	6	Семейный
18	07.08.1962	20.04.2019	22.05.2018	Статус: здоров	89013010110	3-й триместр	Блок в спине	6	Блок в спине	6	Семейный
19	23.02.1970	20.05.1970	04.09.2018	Статус: здоров	89013021213	0-й триместр	Транзофенон А	2	Транзофенон А	4	Семейный
20	08.01.1968	16.04.2017	12.06.2018	статус: здоров	89013040174	0-й триместр	Милосердие	3	Милосердие	2	Семейный
21	13.10.1979	11.02.2015	11.02.2015	КТГ	89012960128	0-й триместр	Милосердие	3	Милосердие	2	Семейный
22	25.08.1964	05.01.2019	13.04.2019	Статус: здоров	89012960128	0-й триместр	Транзофенон А	3	Транзофенон А	3	Неврологический
23	05.08.1968	05.02.2018	Статус: здоров	4-й триместр	ААС	4	ААС	4	ААС	5	Неврологический
24	20.03.1981	13.05.2019	23.11.2017	Статус: здоров	89114010114	3-й триместр	ААС	4	ААС	4	Неврологический
25	02.03.1977	15.05.2018	16.08.2018	Статус: здоров	89040000170	3-й триместр	Транзофенон А	3	Транзофенон А	1	Неврологический
26	21.11.1980	04.07.2018	13.07.2018	Статус: здоров	89040700100	3-й триместр	ААС	4	ААС	1	Неврологический
27	29.10.1976	11.03.2018	16.07.2018	статус: здоров	89040511101	0-й триместр	Транзофенон А	3	Транзофенон А	1	Неврологический
28	22.07.1966	21.11.2017	15.11.2018	статус: здоров	89013040174	0-й триместр	Транзофенон А	3	Транзофенон А	2	Неврологический
29	11.12.1979	14.11.2018	17.02.2019	статус: здоров	89013040174	0-й триместр	Транзофенон А	3	Транзофенон А	2	Неврологический
30	22.07.1966	03.12.2017	28.12.2017	статус: здоров	89040000170	0-й триместр	Транзофенон А	3	Транзофенон А	1	Неврологический
31	19.09.1975	14.05.2018	13.07.2018	статус: здоров	89040700100	3-й триместр	Транзофенон А	3	Транзофенон А	1	Неврологический
32	24.02.1961	19.02.2018	28.02.2018	статус: здоров	89101730110	3-й триместр	Транзофенон А	3	Транзофенон А	1	Неврологический
33	15.01.1962	19.01.2018	статус: здоров	89101000100	3-й триместр	Транзофенон А	3	Транзофенон А	1	Неврологический	
34	06.10.1969	21.11.2017	статус: здоров	89104000170	0-й триместр	Транзофенон А	3	Транзофенон А	1	Неврологический	
35	17.03.1961	10.11.2017	Статус: здоров	89040511101	0-й триместр	ААС	4	ААС	1	Неврологический	
36	18.10.1968	11.07.2017	статус: здоров	89040511101	0-й триместр	Транзофенон А	3	ААС	4	Неврологический	
37	19.08.1979	11.02.2017	23.03.2018	статус: здоров	89040511101	0-й триместр	ААС	4	ААС	3	Неврологический
38	20.04.1972	18.01.2017	08.08.2018	статус: здоров	89040511101	0-й триместр	ААС	4	ААС	3	Неврологический
39	19.08.1979	11.02.2017	23.03.2018	статус: здоров	89040511101	0-й триместр	ААС	4	ААС	3	Неврологический
40	05.01.1968	18.01.2017	08.08.2018	статус: здоров	89040511101	0-й триместр	ААС	4	ААС	3	Неврологический

Рис. 5.2. Вид базы данных, загруженной в программу

Разработанная модель АИС позволяет систематизировать сведения о пациентах с ЗСК, обращающихся за противоболевой помощью, выявлять закономерности возникновения тех или иных видов боли, структурировать особенности диагностики боли,

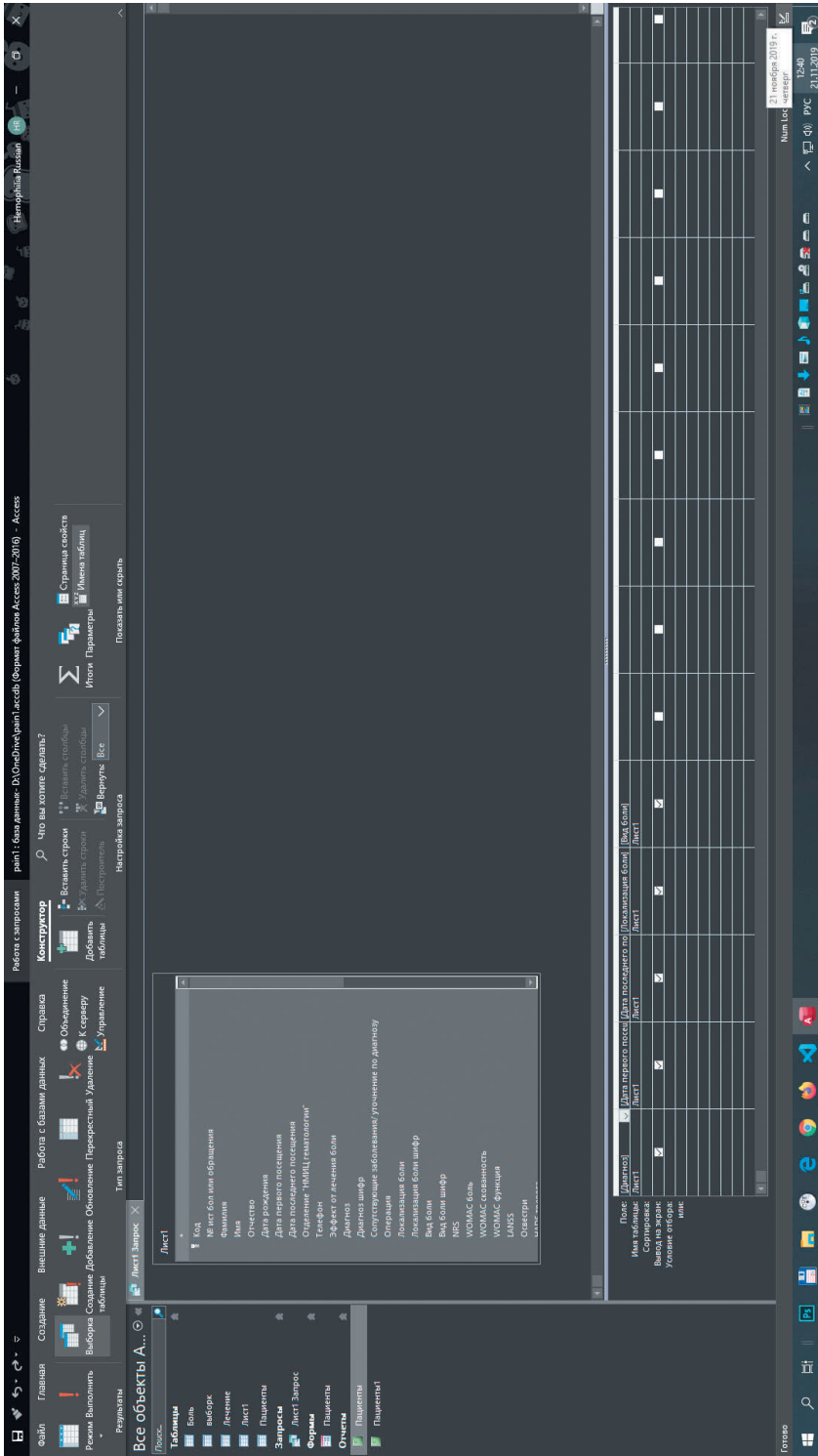


Рис. 5.3. Процедура формирования выборки, содержащей данные за временной интервал

оценивать эффективность применения отдельных методов, лекарственных препаратов, их безопасность и качество, прогнозировать экономические затраты.

Структура АИС включает в себя необходимость обработки персональных данных для возможности дальнейшей идентификации пациента, в том числе занесение контактной информации (телефон, e-mail) с целью отслеживания отдаленных результатов, анализа эффективности терапии. Обязательна и обратная связь от пациента: через определенное время после начала терапии пациент должен связаться со специалистом отделения боли (визит, телефонный звонок, запись на автоответчик, электронная почта) для оценки состояния и, при необходимости, коррекции лечения.

В представленной модели особое место уделяется подробному описанию диагноза, сопутствующих заболеваний, перенесенных операций, так как без этой информации невозможно верно установить этиопатогенез боли.

В зависимости от клинической картины боли пациенту предлагается заполнить опросники, касающиеся интенсивности боли, влияния ее на качество жизни, сон, наличие нейропатического компонента боли, тревоги, депрессии. Структура АИС подразумевает внесение результатов анкетирования. Так как боль — субъективный феномен, не всегда удается качественно охарактеризовать результаты лечения, однако при прицельном сравнении ответов пациентов до и после начала терапии возможно визуализировать динамику боли и определить дальнейшее ведение. Кроме того, преимуществом использования опросников является быстрота и полнота сбора детальной, объективной информации о болевом синдроме. Все используемые опросники являются международными, что в последующем может позволить проводить анализ результатов лечения в соотношении с опытом других стран.

Существенным положительным моментом наличия подобной АИС является систематизация использования методов лечения. Ведение АИС подразумевает регистрацию всех назначаемых наркотических и ненаркотических анальгетиков, а также адьювантов и их доз. Зачастую при первой встрече с пациентом выясняется, что ранее используемые

методы лечения (в том числе лекарственные) он не помнит, они нигде не зафиксированы и эффективность их также неизвестна. Это может приводить к удлинению процессов диагностики и лечения. Немаловажное значение уделяется отметкам в АИС об использовании немедикаментозных методов лечения. Большое внимание в структуре АИС уделяется оценке качества оказания противоболевой помощи, что сводится к определению удовлетворенности пациента и улучшения самочувствия, наличию обезболивающего эффекта, выявлению неблагоприятных побочных реакций.

Однако данные представленной АИС не отражают общероссийскую картину, так как в ежедневной клинической практике доступность препаратов для региональных медицинских организаций невысокая, опыт терапии боли отличается [3–5]. Настоящая АИС является предпосылкой в реализации проекта по созданию общероссийского регистра пациентов с ЗСК, протекающих с болью. При расширении географии сбора данных и увеличении количества больных изменятся данные о диагностике и лечении. Регистр позволит оценить результаты терапии в реальной клинической практике, безопасность, качество, экономическую эффективность использования отдельных лекарственных препаратов. Подобная организация сбора информации позволит создать хорошо согласованные и выверенные клинические рекомендации.

Список литературы

1. Гулиев Я.И. Основные аспекты разработки медицинских информационных систем. *Врач и информационные технологии*. 2014; 5: 10–8.
2. Левченко О.К., Берсенева Е.А., Косолапова Н.В., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Организация специализированной противоболевой помощи пациентам с заболеваниями системы крови. *Социальные аспекты здоровья населения*. 2017; 6: 1–15.
3. Jandhyala R., Christopher S. Factors Influencing the Generation of Evidence from Simple Data Held in International Rare Disease Patient Registries. *Pharmaceut Med*. 2020; 34(1): 31–8.

4. Aljurf M., Rizzo J.D., Mohty M., et al. Challenges and opportunities for HSCT outcome registries: perspective from international HSCT registries experts. *Bone Marrow Transplant*. 2014; 49(8): 1016–21.
5. Ягудина Р.И., Литвиненко М.М., Сороковиков И.В. Регистры пациентов: структура, функции, возможности использования. *Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармако-эпидемиология*. 2011; 4: 3–7.

ВОЗМОЖНОСТИ ДИАГНОСТИКИ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Наряду с другими нозологиями заболевания системы крови (ЗСК) протекают с острой и хронической болью. Борьба с болью в развитых странах является показателем качества оказания медицинской помощи [1–4]. По данным разных авторов [5–7], интенсивная боль при онкогематологических заболеваниях встречается у 52–76 % пациентов. Неадекватное купирование боли у гематологических пациентов может привести к худшей переносимости химио- и лучевой терапии. С целью улучшения качества диагностики и лечения боли у пациентов с ЗСК целесообразна оптимизация этапов опроса, физикального и инструментального обследований.

Объективизация и диагностика боли представляют собой сложную методологическую проблему в связи с тем, что боль представляет собой субъективный феномен. В каждом случае необходимо выполнение следующих классических этапов обследования пациента: 1) опрос пациента (локализация боли, интенсивность, длительность, провоцирующие факторы, «закономерность» возникновения, влияние на сон и аппетит, качество жизни, использованные ранее методы лечения и их эффективность, оценка побочных эффектов препаратов); 2) осмотр (обязательна оценка неврологического статуса); 3) оценка боли с помощью инструментальных методов [8, 9]. Каждый из этих этапов у пациентов с ЗСК имеет свои особенности, связанные с патогенезом заболевания. Помимо стандартных методов (УЗИ, КТ, МРТ и т.д.), необходимых для выявления или исключения конкретной соматической патологии, в диагностике боли применяются специальные методы, помогающие «визуализировать» и «объективизировать»

боль. К ним относятся: алгометрия, антиноцептивный индекс (ANI), электромиография, электроэнцефалография, функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ) определение плазменного уровня стресс-факторов (кортизола, соматотропного гормона, глюкозы, бета-эндорфина) и другие [10].

Первостепенная роль в диагностике болевых синдромов принадлежит подробному расспросу [2, 4, 8]. На данном этапе целесообразно использование специальных опросников по боли, которые позволят врачу быстро получить нужный объем информации относительно данного субъективного ощущения, при этом не упустив важных деталей [9, 11, 12]. В настоящее время существует множество анкет по оценке боли, однако не все они пригодны для рутинного использования у пациентов с ЗСК. При выборе того или иного вида опросника должна учитываться клиническая картина гематологического заболевания, а также индивидуальные особенности каждого пациента и конкретной клинической ситуации. Боль у гематологических пациентов может быть вызвана как основным заболеванием, так и являться побочным эффектом терапии, а также следствием сопутствующих заболеваний и различных осложнений. У пациентов с ЗСК боль не имеет единого патофизиологического механизма, возможны ноцицептивная (поверхностная, глубокая, висцеральная), воспалительная, нейропатическая составляющие [13, 14].

Тем не менее существуют некоторые характерные особенности течения боли при различных гематологических нозологиях. Как показали данные литературы и собственный опыт ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ, среди наиболее информативных и востребованных опросников и анкет, определяющих болевые ощущения и качество жизни у пациентов с ЗСК, являются: десятибалльная оценочно-рейтинговая шкала NRS (Numeric Rating Scale), шкала МакГилла (MPQ), опросник по выявлению нейропатической составляющей боли Pain Detect или DN4, шкала тревоги и депрессии (Hospital Anxiety and Depression Scale, HADS), опросники WOMAC и Харриса, опросник Освестри или Роланда — Морриса [15, 16]. Следует отметить, что ни один из перечисленных опросников не подменяет детального клинического осмотра пациента. Эти анкеты предлагается использовать в качестве вспомогательного

средства диагностики и дифференциальной диагностики болевых синдромов, а также в некоторых случаях для оценки результатов терапии. Целесообразно применение шкал, построенных на разных принципах оценки боли, так как изучение болевого синдрома лишь с помощью одной из шкал не может в полной мере отражать состояние пациента, а также эффективность терапии боли и дальнейший прогноз.

Оценка интенсивности боли может проводиться с помощью визуально-аналоговой шкалы (Visual Analog Scale, VAS) или числовой рейтинговой шкалы (Numeric Rating Scale, NRS) [17]. Шкала VAS представляет собой линейку длиной 100 мм, на которой пациенту предлагается обозначить уровень боли, исходя из того что 0 — «нет боли», 100 — «сильнейшая боль». При использовании шкалы NRS пациента просят оценить интенсивность боли от 0 до 10. Преимущества NRS в том, что, с одной стороны, ее использование возможно при опросе пациента даже по телефону, а с другой — у пациента, который не в состоянии говорить и писать (например, у ослабленного пациента с трахеостомой, который может общаться невербально). Оценку интенсивности боли с помощью вышеуказанных шкал необходимо проводить у всех пациентов, страдающих болью. Это позволяет врачу «объективизировать» боль, правильно выбрать анальгетик и ориентироваться в эффективности проводимой терапии. Рутинно NRS используется в периоперационном периоде. Острый послеоперационный болевой синдром в гематологической клинике наблюдается у пациентов после лечебно-диагностической спленэктомии (например, у пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, апластической анемией, сублейкемическим миелозом и т.д.), после торакотомии (например, у пациентов с лимфомами средостения), а также у пациентов (чаще с гемофилией), перенесших различные ортопедические вмешательства [18]. При длительной неконтролируемой стимуляции ноцицепторов медиаторами боли и воспаления, т.е. неустранимой персистирующей воспалительной боли в зоне хирургического воздействия, развивается хронический послеоперационный болевой синдром. Трудность периоперационного обезболивания пациентов с гипокоагуляцией (тромбоцитопения, дефицит факторов свертывания крови) заключается в невозможности применения общепринятых методов обезболивания, таких как несте-

роидные противовоспалительные препараты (НПВП) и регионарные блокады (ввиду высоковероятных геморрагических осложнений) [14]. У пациентов гематологического профиля в раннем послеоперационном периоде целесообразно определять интенсивность боли по шкале NRS с частотой от 4 до 6 раз в течение первых 3 суток после операции. Пациентам с ЗСК, страдающим хронической болью, рекомендуется вести «дневник боли», в котором оценивается интенсивность боли в утренние, дневные, вечерние и ночные часы. Метод позволяет выявить закономерность возникновения боли, прогнозировать очередное ее усиление, фиксировать прорывную боль. Полученные данные отражают адекватность проводимого обезболивания и необходимость коррекции анальгетической терапии.

Вспомогательными инструментами, позволяющими провести оценку боли с точки зрения патофизиологических механизмов и выделить нейропатический компонент боли, являются опросники PainDetect, NPQ — Опросник нейропатической боли (Neuropathic Pain Questionnaire), DN4 — опросник нейропатической боли из 4 вопросов (Douleur neuropathic en 4 questions), LANSS — Лидская оценка нейропатических симптомов и признаков (Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs, M. Bennett, 2001) [19]. Нейропатическая боль может быть связана с поражением периферической либо центральной нервной системы [20]. У пациентов с ЗСК встречаются мононейропатии или полинейропатии, постгерпетическая невралгия, постинсультная боль, опухолевые компрессии спинного мозга, сопровождающиеся нейропатической болью. Тяжелые токсические полинейропатии могут являться осложнением специфической химиотерапии, например бортезомибом, талидомидом, винкристином [8, 21, 22]. Боль смешанного генеза — глубокая соматическая ноцицептивная и нейропатическая (согласно классификации боли М.Л. Машфорд и др., 2004 г.) выявляется при гемофилической артропатии. Подобные боли наблюдаются при болезни Гоше, протекающей с поражением трубчатых костей, возникновением костных кризов (костные боли), нарушением подвижности в суставах, обусловленным асептическим некрозом, частыми патологическими переломами [23]. Нейропатическая боль с поражением ЦНС у пациентов с множественной

миеломой обусловлена спонтанными компрессионными переломами позвоночника вследствие инфильтрации костного мозга и костей опухолевыми плазматическими клетками [24]. Боль настолько выражена у данной категории пациентов, что приводит к их обездвиживанию и инвалидизации. Выявление нейропатического компонента боли очень важно, так как требует специфического лечения. Указанные выше скрининговые инструменты по выявлению нейропатической боли можно условно разделить на две группы: основанные лишь на опросе (Pain Detect, NPQ) и содержащие необходимость опроса и проведения физикального тестирования (DN4 и LANSS). В связи с этим чувствительность и специфичность тестов первой группы ниже, чем второй: PainDetect — 83 и 80 % и NPQ — 66 и 74 %; DN4 — 83 и 90 % и LANSS — 82–91 и 80–94 % соответственно [16].

Еще одним дополнительным методом у пациентов с ЗСК, сопровождающимися болевыми ощущениями, может являться опросник МакГилла (The McGill Pain Questionnaire (MPQ), 1975), с помощью которого определяется ранговый индекс боли как сумма прилагательных, описывающих сенсорные и эмоциональные ощущения болевого синдрома в баллах [17]. Данные последних лет доказали связь порога боли с эмоционально-психической сферой. С целью определения эмоционального состояния, первичного выявления депрессии и тревоги применяется госпитальная шкала тревоги и депрессии HADS (The hospital Anxiety and Depression Scale) [16]. Известны так называемые психосоматические синдромы, связанные с разного рода психоэмоциональными нарушениями, а также соматопсихологические, возникающие на фоне органических заболеваний (например, тяжелые наследственные и онкологические заболевания), когда психологический компонент вносит существенный вклад в обработку и модуляцию болевой информации, усиливая боль, так что формируется картина смешанной соматической, соматопсихологической и психосоматической боли [8]. Определение выраженности психологического компонента боли и наличия или отсутствия соматизации прежде всего необходимо проводить у больных тяжелыми врожденными заболеваниями, протекающими с хронической болью (гемофилия, болезнь Гоше). В этом случае психическое расстройство

может трансформироваться в соматические жалобы, в результате чего бессознательно достигается снижение психического напряжения. Скрытая депрессия, сопровождающая ряд внутренних болезней и таких заболеваний, как алкоголизм и наркомания, в первую очередь отражается в изменениях болевой чувствительности [25]. Есть и другие корреляции порога боли (ПБ) с психологической конституцией человека, в частности, с типом стратегии адаптации, уровнем тревожности, склонностью к суициду [26]. Люди с низким ПБ, как правило, характеризуются высоким уровнем тревожности. Такого вида расстройства, сопровождающиеся нарушенным восприятием боли, выявлены рядом авторов у гематологических пациентов. У пациентов с ЗСК распространенность депрессивных и/или тревожных расстройств, по данным разных авторов, составляет 6,5–33 % [27–29]. Трансплантация костного мозга, химиотерапевтическое лечение, в частности цитостатические и глюкокортикостероидные препараты, могут способствовать развитию тревоги, фобии, депрессии [30]. Тяжелые депрессии встречаются при терапии интерфероном (например, хронического миелолейкоза и/или хронического гепатита) [31, 32]. Известно, что глубина анемии коррелирует с частотой формирования депрессивных и прежде всего астено-депрессивных состояний [33]. Тяжесть течения заболевания, наличие рецидивов, необходимость пребывания в лечебном учреждении, снижение качества жизни, бессонница, злоупотребление медикаментами — предикторы развития тревожно-депрессивных расстройств у пациентов с ЗСК [34]. Также факторами риска аффективных расстройств являются побочные эффекты специфической терапии (формирование агранулоцитоза, сопровождающееся грибковым поражением слизистой ротоглотки, кишечника; тромбоцитопении с тяжелым геморрагическим синдромом; сопутствующие инфекционные заболевания — пневмония и пр.) [35].

Вспомогательными методами оценки качества жизни и эффективности проводимой терапии у больных с ЗСК, протекающими с поражением суставов — гемофилия, болезнь Гоше — являются шкалы WOMAC и/или Харриса. Для оценки функциональной способности коленного сустава рекомендуется использовать WOMAC, который включает 24 вопроса по темам «боль в суставе», «скованность и

нарушение функции» [36]. Опросник Харриса применяется при поражении тазобедренного сустава, успешно оценивается боль в суставе, нарушение походки, повседневная активность, деформация сустава, амплитуда движений.

У гематологических пациентов с патологией позвоночника важно оценивать качество жизни с помощью широко применяемых шкал Освестри или Роланда — Морриса [16]. Наиболее часто среди больных с ЗСК боль в спине встречается у пациентов с парапротеинемическими гемобластозами. Множественная миелома — злокачественное лимфо-пролиферативное заболевание, характеризующееся инфильтрацией костного мозга плазматическими клетками, наличием моноклонального иммуноглобулина в сыворотке и/или моче и остеолитическим поражением костей [37]. Боль у пациентов с миеломной болезнью обусловлена спонтанными патологическими переломами вследствие инфильтрации костного мозга и костей опухолевыми плазматическими клетками. Опросник Освестри (Oswestry Disability Index (ODI), 1980 г.) отличается от других подобных диагностических инструментов (например, шкалы Квебек (QBPDQ — Quebec Back Pain Disability Questionnaire)) простотой в использовании и подтвержденной высокой чувствительностью — 91 %, и специфичностью — 83 %) [38]. При развитии неврологической симптоматики в нижних конечностях (часто у пациентов с множественной миеломой, амилоидозом, полинейропатией) целесообразно использование шкалы NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Lower Limb), которая включает определение мышечной силы, рефлексов, чувствительности в ногах [16]. Пациентам с ЗСК целесообразно проводить функциональную оценку и регистрацию полученной информации до, во время и после лечения, однако необходимо учитывать, что тяжесть состояния зачастую не позволяет длительно опрашивать пациента.

На различных этапах терапии болевого синдрома у пациентов с ЗСК целесообразно проводить исследование болевой чувствительности. Одним из инструментальных методов, которые возможно использовать в рутинной практике, является алгометрия — метод, позволяющий определить порог боли (ПБ) и уровень переносимости боли (УПБ). Эти показатели являются наследуемыми, индивидуальными характеристиками организма, отражающими баланс ноцицептивной и антиноцицептив-

ной систем. Согласно определению Международной Ассоциации по Изучению Боли (IASP): ПБ — это минимальная интенсивность стимула, которая распознается как болевая; УПБ — максимальная интенсивность стимула, вызывающего боль, который способен терпеть пациент [39]. Наиболее воспроизводимые и клинически значимые результаты [40, 41] продемонстрировала тензоалгометрия, где в качестве аллогенного стимула применяется плавное увеличение давления (рис 6.1).



Рис. 6.1. Механический алгометр (для выполнения тензоалгометрии)

Алгометрия необходима для определения индивидуальных особенностей реакции на раздражители у разных пациентов, прогнозирования интенсивности периоперационного болевого синдрома, оценки эффективности разных видов лечения, совершенствования терапии боли [42]. Количественная оценка ПБ и УПБ необходима для различения зон аллодинии и гипералгезии. Периферическая сенситизация ноцицепторов сопровождается как аллодинией, так

и гипералгезией, тогда как центральная сенситизация проявляется преимущественно гипералгезией без сопутствующей аллодинии [43]. Болевые синдромы, обусловленные периферической и центральной сенситизацией, требуют различных методов лечения, поэтому тензоалгометрия с определением ПБ и УПБ является ценным методом для выбора адекватной лечебной тактики. По определению IASP, центральная сенситизация — усиленный ответ (часто вследствие дисфункции эндогенных систем контроля боли) ноцицептивных нейронов ЦНС на нормальный подпороговый афферентный сигнал [39]. Боль может возникнуть при отсутствии ноцицептивных стимулов в случае увеличения активности сенсорных нейронов в ЦНС поступлением неболевых стимулов. Детальные исследования зон гипералгезии у больных с невралгиями, каузалгиями, миофасциальными и вертеброгенными болевыми синдромами показали, что они, как правило, состоят из зоны аллодинии, окруженной зоной гиперестезии. Выраженность болевого синдрома коррелирует с площадью зоны гипералгезии. В процессе успешного лечения отмечается поэтапное, последовательное уменьшение зон аллодинии и гиперестезии [44, 45]. Аллодиния сравнительно часто выявляется при невропатии. Как пример можно привести тактильную аллодинию (болевая реакция на прикосновение) при постгерпетической или индуцированной химиотерапией периферической невропатии. Термическая аллодиния (прикосновение холодного оценивается пациентом как жжение — за счет активации волокон типа C и Ad) встречается как проявление острой нейротоксичности, нередко наблюдающейся во время инфузий оксаплатина. Термическая аллодиния выявляется у 85–95 % пациентов и может сочетаться с болью в челюсти, болью в глазах, птозом, болью в руке на стороне инфузии. У небольшого процента (1–2 %) пациентов может возникать фаринголарингеальная дизестезия [8].

Исследование болевой чувствительности у пациентов с ЗСК, получающих химиотерапию, может помочь дифференцировать поражение толстых и тонких нервных волокон. Снижение вибрационной чувствительности или проприоцепции указывает на поражение толстых нервных волокон (A β -волокна миелинизированы, диаметр более 10 нм, скорость проведения 30–100 м/с), наблюдаемое при терапии

цисплатином и оксалиплатином. Изменение температурной чувствительности в пораженной области и снижение болевого порога (при тензалгометрии) — признаки поражения тонких нервных волокон, часто развивающиеся после терапии паклитакселом, доцетакселом и винкристином [8].

У пациентов с ЗСК в периоперационном периоде рекомендуется измерение болевой чувствительности (ПБ и УПБ), учитывая тот факт, что у разных людей хирургические вмешательства могут вызывать боль неодинаковой интенсивности и пациентам может потребоваться разное количество обезболивающих средств [46]. Скрытая депрессия, тревога, характер и сила эмоций способны изменять БП и УПБ. Данные диагностические особенности определяют в дальнейшем объем терапии и прогноз болевого синдрома. Например, гнев, ярость, смех сопровождаются повышением ПБ, противоположные им — страх, беззащитность, уныние и т.п. приводят к снижению ПБ. Таким образом, с целью повышения болевого порога и толерантности к боли в практической гематологии необходимо проводить премедикацию до наркоза и поддерживать пациента на всем периоде восстановления. Степень болевой чувствительности и потребность в анальгетиках может зависеть от социодемографических и генетических особенностей пациента, его психоэмоционального статуса, продолжительности и характера исходного болевого синдрома, опыта предшествующих операций [47]. По данным литературы, толерантность к боли, оцененная посредством прессорной алгометрии (тензоалгометрии), может являться статистически значимым предиктором интенсивности боли в 1-е сутки после операции, при этом имеется умеренная отрицательная корреляционная связь между толерантностью к боли и потреблением опиоидов в 1-е сутки после операции [42].

К сожалению, наиболее уязвимыми в плане недооцененного или незамеченного болевого синдрома до сих пор остаются пациенты, контакт с которыми затруднен. В гематологической клинике это пациенты с порфирией, тяжелыми мукозитами ротовой полости и пищевода на фоне миелотоксического агранулоцитоза, пожилые пациенты с когнитивными нарушениями, пациенты в коме, пациенты в интра- и послеоперационном периоде. Основными параметрами, на которые

приходится ориентироваться при диагностике боли у этих пациентов, являются косвенные показатели: потоотделение, движение, изменение частоты сердечных сокращений и артериального давления. Оценка боли у этих пациентов может проводиться с помощью поведенческой шкалы боли (Behavioral pain scale (BPS)) [48]. Метод прост в использовании, включает оценку таких внешних проявлений боли, как напряжение мимических мышц, беспокойные движения, частая смена положения тела, повышенный мышечный тонус, стон, крик, хныканье, отсутствие COMPLAINTS. Одним из вспомогательных методов может являться анализ variability сердечного ритма, индекса ноцицепции и обезболивания (Analgesia Nociception Index, ANI). Метод построен на изолированной оценке парасимпатического компонента вегетативной нервной системы путем анализа синусового ритма сердца и его изменений за определенный промежуток времени. При расчете учитываются физиологические характеристики дыхательного цикла: вдох подавляет симпатическое влияние и замедляет ритм, выдох стимулирует симпатический тонус и ускоряет ритм. Изменения влияния парасимпатической нервной системы выражаются в изменениях интервала времени между двумя волнами R на электрокардиограмме [49, 54]. Существуют некоторые ограничения по использованию данной методики: аритмия, апное или брадипное (частота дыханий менее 9), переменный дыхательный объем, терапия симпатомиметиками. Оценка ANI от 100 до 0, при этом высокие значения указывают на парасимпатический тон и низкий ноцицептивный уровень, в то время как низкие — на минимальный парасимпатический тон и высокие ноцицептивные уровни [50]. В настоящее время существуют различные исследования, подтверждающие возможность объективной оценки боли при использовании неинвазивной и непрерывной системы «ANI Monitor» совместно с другими показателями. Опубликованы данные об эффективном использовании метода у 50 пациентов, перенесших дискэктомию и ламинэктомию: пациенты, которым во время наркоза вводился наркотический анальгетик в соответствии с показателями ANI, отмечали менее выраженную боль в послеоперационном периоде [51]. ANI представляется более чувствительным к регистрации ноцицептивных стимулов, чем ЧСС и систолическое АД, при проведении внутривенной анестезии (пропофолом) [52]. Некоторые авторы указывают на эффек-

тивность использования ANI у пациентов с тяжелой черепно-мозговой травмой в состоянии медикаментозной седации, которым проводится ИВЛ [53]. Собственные данные мониторинга представлены в главе 7.

Таким образом, структурированное использование описанных выше диагностических инструментов позволит организовать диагностический и лечебный процесс у пациентов с ЗСК, страдающих болевыми синдромами (табл. 6.1).

Таблица 6.1.

Применение различных диагностических инструментов боли у пациентов с ЗСК

Диагностический инструмент ЗСК	NRS	MPQ	DN4, LANSS	WOMAC и Харриса	Освестри	HADS	NIS-LL	Тензагометрия	ANI
Геморрагические диатезы или патологии системы гомеостаза (Гемофилия)	+	+	+	+		+		+	
Парапротеинемические лейкозы (Множественная миелома)	+		+		+	+	+	+	
Лизосомные болезни накопления (Болезнь Гоше)	+		+	+				+	
Болезни, вызванные изменениями в красных кровяных тельцах (Порфирия)	+		+				+		
Гемобластозы: инфекционные осложнения (мукозиты ротовой полости);	+					+			
Токсическая полинейропатия	+		+			+	+		
Периоперационное ведение пациентов с ЗСК	+							+	+
Пациенты с ЗСК в коме									+

Примечание. NRS — оценочно-рейтинговая шкала; MPQ — опросник МакГилла; DN4, LANSS — опросники по невропатической боли; опросники WOMAC и Харриса; опросник Освестри; HADS госпитальная шкала тревоги и депрессии; шкала NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Lower Limb) — шкала неврологического дефицита в ногах; ANI (Analgesia Nociception Index) — индекс ноцицепции и обезболивания.

С целью постоянного контроля за болью, определения эффективности проводимой анальгетической терапии целесообразно ведение пациентом дневника боли.

Примеры дневников боли для пациентов с хронической болью и послеоперационной болью представлены на рисунках 6.2 и 6.3.

Дата	В — время Б — боль Л — лекарства	В — время Б — боль Л — лекарства	В — время Б — боль Л — лекарства	В — время Б — боль Л — лекарства
	В: Б: Л:	В: Б: Л:	В: Б: Л:	В: Б: Л:
	В: Б: Л:	В: Б: Л:	В: Б: Л:	В: Б: Л:
	В: Б: Л:	В: Б: Л:	В: Б: Л:	В: Б: Л:
	В: Б: Л:	В: Б: Л:	В: Б: Л:	В: Б: Л:
	В: Б: Л:	В: Б: Л:	В: Б: Л:	В: Б: Л:
	В: Б: Л:	В: Б: Л:	В: Б: Л:	В: Б: Л:

Рис. 6.2. Дневник боли на неделю для пациентов с хронической болью. Боль оценивается от 0 (нет боли) до 10 (самая сильная, нестерпимая боль)




ФИО	Возраст	Аллергия	
Диагноз			
Операция			
Время/боль (0–10)	1 день после операции	2 день после операции	3 день после операции
			
Парацетамол, мг			
Ингибиторы ЦОГ-2, мг			
Морфин, мг в/в			
Осложнения/ примечания			
Врач			
Медсестра			

Рис. 6.3. Дневник боли на первые трое суток после операции для заполнения медперсоналом

Таким образом, боль в гематологической клинике является распространенной и зачастую трудно решаемой проблемой. Причиной этому является многогранность патогенеза возникновения боли. Специфическая диагностика боли до сих пор является недостаточно разработанной и доступной для врача в рутинной практике. Зачастую результатом отсутствия методов оценки боли и соответствующей документации является неправильная диагностика и неадекватное лечение. Систематизированное использование инструментов для диагностики боли позволит вести упорядоченный контроль за течением болевого синдрома и эффективностью его лечения. Использование алгоритмов, включающих в себя различные современные диагностические инструменты, открывает возможность индивидуального дифференциального подхода в диагностике болевых синдромов, позволяет повысить возможность управления болью.

Список литературы

1. Fosnocht D.E., Heaps N.D., Swanson E.R. Patient expectations for pain relief in the ED. *Am J Emerg Med.* 2004; 22(4): 286–8.
2. Lanser P., Gesell S. Pain management: the fifth vital sign. *Healthc Benchmarks.* 2001; 8(6): 68–70.
3. Schull M.J., Guttman A., Leaver C.A., et al. Prioritizing performance measurement for emergency department care: consensus on evidence-based quality of care indicators. *CJEM.* 2011; 13(5): 300–9.
4. Lecky F., Bengler J., Mason S., et al. IFEM Quality Symposium Working Group. The International Federation for Emergency Medicine framework for quality and safety in the emergency department. *Emerg Med J.* 2014; 31(11): 926–9.
5. Stalfelt A.M., Brodin H., Pettersson S., Eklöf A. The final phase in acute myeloid leukaemia (AML). A study on bleeding, infection and pain. *Leuk Res.* 2003; 27(6): 481–8.
6. Poulos A.R., Gertz M.A., Pankratz V.S., Post-White J. Pain, mood disturbance, and quality of life in patients with multiple myeloma. *Oncol Nurs Forum.* 2001; 28(7): 1163–71.
7. Ионова Т.И. Актуальные вопросы исследования качества жизни в онкогематологии. *Бюллетень СО РАМН.* 2013; 1: 82–9.
8. Пэйс Дж., Роенн В., Преодер М. Диагностика и лечение боли. М.: БИНОМ; 2012. 496 с.
9. Цегла Т., Готтшальк А. Лечение боли: справочник. Под ред. А.Н. Барринова. М.: МЕДпресс-информ; 2011. 384 с.
10. Huettel S.A., Song A.W., McCarthy G. *Functional Magnetic Resonance Imaging.* Massachusetts. Sinauer. 2009: 208–14.
11. Belfer I., Greco C.M., Lokshin A., et al. The design and methods of genetic studies on acute and chronic postoperative pain in patients after total knee replacement. *Pain Med.* 2014; 15(9): 1590–602.
12. Калядина С.А., Рыков И.В., Федоренко Д.А. и др. Оценка боли у онкологических больных. *Вестник Межнационального центра исследования качества жизни.* 2004; 3: 96–103.

13. Новик А.А., Ионова Т.И., Калядина С.А., Киштович А.В. Профили симптомов у больных с диссеминированными солидными опухолями и гемобластозами. Вестник Межнационального центра исследования качества жизни. 2006; 7–8: 37–45.
14. Левченко О.К., Шулутко Е.М. Гемофилия и боль. М., 2015. 88 с.
15. Данилов А.Б. Диагностика нейропатической боли. Manage pain. 2018; 1: 49–51.
16. Бывальцев В.А., Белых Е.Г., Алексеева Н.В., Сороковиков В.А. Применение шкал и анкет в обследовании пациентов с дегенеративным поражением поясничного отдела позвоночника: методические рекомендации. Иркутск: ФГБУ «НЦРВХ» СО РАМН; 2013. 32 с.
17. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63 (11): 240–52.
18. Левченко О.К., Шулутко Е.М., Городецкий В.М., Гемдзян Э.Г. Послеоперационное обезболивание пациентов с тромбоцитопенией. Анестезиология и реаниматология. 2014; 5: 27–32.
19. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Данилов А.Б. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли, ее причины и характеристики в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу неврологу. Боль. 2008; 3: 24–32.
20. Давыдов О.С. Периферические и центральные механизмы перехода острой боли в хроническую и возможная роль ингибирования циклооксигеназы-2 в предотвращении хронизации болевого синдрома. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016; 8(2): 10–6.
21. Tay C.G., Lee V.M., Ong L.C., et al. Vincristine-induced peripheral neuropathy in survivors of childhood acute lymphoblastic leukaemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2017; 64(8).
22. Cartoni C., Brunetti G.A., Federico V., et al. Controlled-release oxycodone for the treatment of bortezomib-induced neuropathic pain in patients with multiple myeloma. *Support Care Cancer*. 2012; 20(10): 2621–6.

23. Лукина Е.А. Болезнь Гоше: современная диагностика и лечение. Клиническая онкогематология. 2009; 2: 196–9.
24. Савченко В.Г. Программное лечение заболеваний системы крови: сборник алгоритмов диагностики и протоколов лечения заболеваний системы крови. М.: Практика; 2006. 515 с.
25. Adler G., Gattar W.F. Pain Perception Threshold in Major Depression. Biol Psychiatry. 1993; 34: 687–9.
26. Houdart R. Essay on pain. Ecephal. 1993; 19(3): 269–76.
27. Hosaka T., Aoki T., Ichikawa Y. Emotional states of patients with hematological malignancies: preliminary study. Jpn J Clin Oncol 1994; 24(4): 186–90.
28. Stark D., Kiely M., Smith A., et al. Anxiety disorders in cancer patients: their nature, associations, and relations to quality of life. J Clin Oncol. 2002; 20: 3137–48.
29. dos Santos M.J., Pimentel P., Monteiro J.M. et al. Psychiatric disorders in hospitalized patients with hematologic neoplasms. Acta Med Port. 1991; 4(1): 5–8.
30. Сидорова Ю.В., Евдокимов Д.В., Абрамец И.И. Нарушения психических процессов при длительном введении глюкокортикоидов в эксперименте и вероятные пути их коррекции. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016; 3: 68–73.
31. Бондаренко Е.М., Гейвандова Н.И. Некоторые механизмы интерферон-индуцированной депрессии у больных хроническим вирусным гепатитом С. Медицинский вестник Северного Кавказа. 2013; 4: 22–6.
32. Mamman A.I., Yusuf A.J., Aminu S., et al. Severe depression following α -interferon usage in a patient with chronic myeloid leukemia. Afr Health Sci. 2009; 9(1): 54–6.
33. Hurtado F., Martin G., Sanz M.A. Leukemia and mental health: psychological disturbances, predisposing factors, precipitating conditions and psychotherapeutic approach. Sangre (Barc). 1993; 38: 429–34.
34. Смулевич А.Б., Иванов С.В., Бескова Д.А., Шафигуллин М.Р. Нозогенные реакции у больных раком желудка. Психические расстройства в общей медицине. 2007; 2(3): 4–10.

35. Prieto J.M., Blanch J., Atala J.б et al. Psychiatric morbidity and impact on hospital length of stay among hematologic cancer patients receiving stem-cell transplantation. *J Clin Oncol.* 2002; 20: 1907–17.
36. Amir T. Assessment: WOMAC. Arthrosis evaluation. *Physiotherapie.* 2007; 6: 36–7.
37. Менделеева Л.П., Вотякова О.М., Покровская О.С. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и лечению множественной миеломы. *Гематология и трансфузиология.* 2014; 59(1): 3–21.
38. Fritz J.M., Irrgang J.J. A comparison of a modified Oswestry Low Back Pain Disability Questionnaire and the Quebec Back Pain Disability Scale. *PhysTher.* 2001; 81: 776–88.
39. Loeser J.D., Treede R.-D. The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology. *Pain.* 2008; 13: 473–7.
40. Melia M., Schmidt M., Geissler B., et al. Measuring mechanical pain: the refinement and standardization of pressure pain threshold measurements. *Behav Res Methods.* 2015; 47(1): 216–27.
41. Almeida T.F., Roizenblatt S., Tufik S. Afferent pain pathways: a neuroanatomical review. *Brain research.* 2004; 1000(1): 40–56.
42. Генов П.Г., Смирнова О.В., Глушенко Н.С. и др. Использование прессорной альгометрии у больных перед плановыми хирургическими вмешательствами для прогнозирования интенсивности послеоперационной боли и количества потребленного морфина. *Анестезиология и реаниматология.* 2015; 1: 11–16.
43. Василенко А.М. Тензоалгометрия. Боль и ее лечение. 1997; 6: 8–13.
44. Hardy J.D., Wolff H.G. Pricking pain threshold in defferent body areas. *Proc Soc Exp Biob Med.* 1952; 80: 425–7.
45. Croze S., Antonietti C., Duclaux R. Chabges in burning pain threshold induced by acupuncture in man. *Brain Res.* 1976; 104: 335–40.
46. Ip H.Y., Abrishami A., Peng P.W., et al. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology.* 2009; 111(3): 657–77.

47. Belfer I., Greco C.M., Lokshin A., et al. The design and methods of genetic studies on acute and chronic postoperative pain in patients after total knee replacement. *Pain Med.* 2014; 15(9): 1590–602.
48. Гельфанд Б.Р., Салтанов А.И. Интенсивная терапия. Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009. 952 с.
49. Le Guen M., Jeanne M., Sievert K. The analgesia nociception index: a pilot study to evaluation of a new pain parameter during labor. *Int J Obstet Anesth.* 2012; 21: 146–51.
50. Avez-Couturier J., De Jonckheere J., Jeanne M., et al. Assessment of Procedural Pain in Children Using Analgesia Nociception Index: A Pilot Study. *Clin J Pain.* 2016; 32(12): 1100–4.
51. Upton H.D., Ludbrook G.L., Wing A., Sleight J.W. Intraoperative “Analgesia Nociception Index”-Guided Fentanyl Administration During Sevoflurane Anesthesia in Lumbar Discectomy and Laminectomy: A Randomized Clinical Trial. *Anesth Analg.* 2017; 125(1): 81–90.
52. Jeanne M., Clément C., De Jonckheere J., et al. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput.* 2012; 26(4): 289–94.
53. Jendoubi A., Abbes A., Ghedira S., Houissa M. Pain Measurement in Mechanically Ventilated Patients with Traumatic Brain Injury: Behavioral Pain Tools Versus Analgesia Nociception Index. *Indian J Crit Care Med.* 2017; 21(9): 585–8.
54. Левченко О.К., Спиринов М.В., Галстян Г.М. и др. Мониторинг боли у гематологических пациентов. *Клиническая анестезиология и интенсивная терапия.* 2017; 2: 99–102.

МОНИТОРИНГ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

В гематологической клинике существует необходимость оценки боли у пациентов в периоперационном периоде с целью контроля правильности и адекватности послеоперационного обезболивания. Также крайне уязвимыми в плане незамеченного болевого синдрома остаются пациенты в коме. Дискутабельны критерии оценки боли и не сформулированы четкие показания к проведению постоянного или временного обезболивания у пациентов реанимационного профиля с угнетением сознания. При этом нарушение сознания вовсе не исключает ухудшения ноцицепции [1]. Описаны случаи выздоровления пациентов, длительно находившихся в коме, при назначении им обезболивающих препаратов [2]. В 2016 году в ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ проводились исследования по диагностике и мониторингу боли у пациентов анестезиолого-реанимационного профиля в различных клинических ситуациях. Наряду с обыденными гемодинамическими показателями (АД, ЧСС), способными косвенно указывать на наличие болевого синдрома, изучена динамика индекса ноцицепции и обезболивания ANI (Analgesia Nociception Index), вегетативного индекса (Vegetative Index, V.I.) или индекса Кердо, также выполнена оценка боли с помощью современных шкал: десятибалльная оценочно-рейтинговая шкала NRS (Numeric Rating Scale) — у пациентов в сознании и шкала ноцицепции у больных в коме — NCS (Nociception Coma Scale) [3]. Шкала NCS (Nociception Coma Scale) подразумевает оценку с помощью четырех показателей: двигательный, вербальный, визуальный ответ, выражение лица при воздействии болевого стимула [4].

Использование ANI и V.I. позволяет определить состояние вегетативной нервной системы, посредством которой представляется возможным оценить реагирование на болевые стимулы. ANI — стандартизированная мера парасимпатического компонента автономной нервной системы. ANI оценивает и одномоментное, и быстрое изменение тонуса, индуцированное каждым дыхательным циклом RR (спонтанным или искусственным), чтобы измерить «относительное количество» тонуса. Расчетные значения диапазона ANI от 100 до 0, в зависимости от степени парасимпатической активации. 100 означает высокую степень парасимпатической модуляции (низкий уровень напряжения, отсутствие болевой чувствительности), 0 означает крайне низкую степень парасимпатической модуляции [5]. В исследовании использовался ANI монитор компании MDoloris. Установка и использование прибора осуществлялись в соответствии с инструкцией. Факторы, ухудшающие интерпретацию показателей ANI (нарушения ритма, кардиостимулятор, лекарственные препараты и т.д.), были исключены.



Рис. 7.1. Внешний вид системы непрерывного обезболивания (ANI монитора)

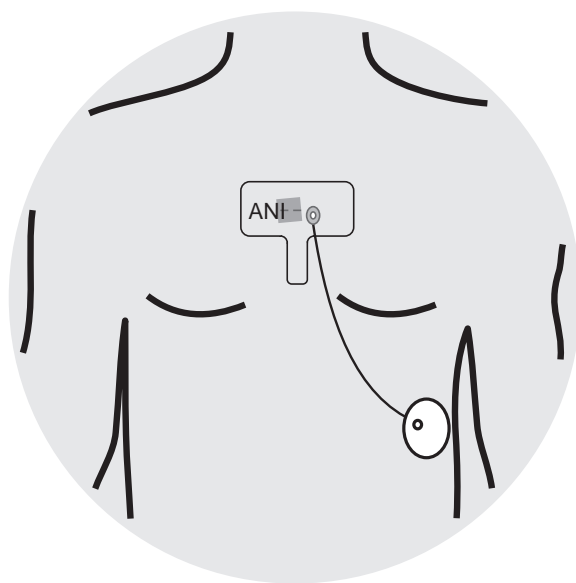


Рис. 7.2. Схема наложения ANI сенсоров



Рис. 7.3. ANI монитор во включенном состоянии

V.I. — показатель, использующийся для оценки деятельности вегетативной нервной системы, в основе которого лежат изменения соотношения диастолического давления и частоты сердечных сокращений (Kérdö, 1953). Вегетативный индекс вычисляется следующим образом: $V.I. = 100 \times (1 - \text{АД диаст.} / \text{ЧСС})$, где АД диаст. — диастолическое артериальное давление (мм рт. ст.); ЧСС — частота сердечных сокращений (уд. в мин). В случае если значение вегетативного индекса больше нуля, то преобладают возбуждающие влияния в деятельности вегетативной нервной системы (симпатикотония); если меньше нуля — тормозные (парасимпатикотония). При V.I. равном нулю наблюдается функциональное равновесие, эутония [6].

Клинический случай 1. Больная П., 50 лет, наблюдалась в реанимационном отделении с диагнозом: В-острый лимфобластный лейкоз, первый поздний рецидив. Состояние после проведения химиотерапии по программе ОЛЛ-2009.

Состояние пациентки определялось как тяжелое. Тяжесть состояния обусловлена острой дыхательной недостаточностью на фоне двухсторонней нижнедолевой пневмонии, требующей проведения ИВЛ через трахеостомическую трубку. Параметры ИВЛ: режим SIMV; ЧДД 12 в мин, ПДКВ 5 см вод. ст., FiO_2 35 %. Уровень сознания 10 баллов по Шкале ком Глазго (ШКГ). Контакт с больной затруднен, нецеленаправленная реакция на болевой раздражитель, открывание глаз на речь. По шкале NCS (Nociception Coma Scale): 6 баллов (в ответ на болевой стимул: попытка сгибания верхних конечностей, отсутствие звукового ответа, движение глаз, гримаса). Отмечается выраженная слабость в конечностях, вероятно, обусловленная периферической полинейропатией.

Таким образом, учитывая угнетение сознания и мышечную слабость, определить наличие/отсутствие болевого синдрома и его интенсивность у пациентки крайне затруднительно. В ходе исследования изучались также следующие показатели: ЧСС, СрАД, V.I. В качестве возможных болевых стимулов рассматривались стандартные плановые процедуры: бронхоскопия, забор крови (из капилляра), гастроскопия, подшивание центрального венозного катетера.

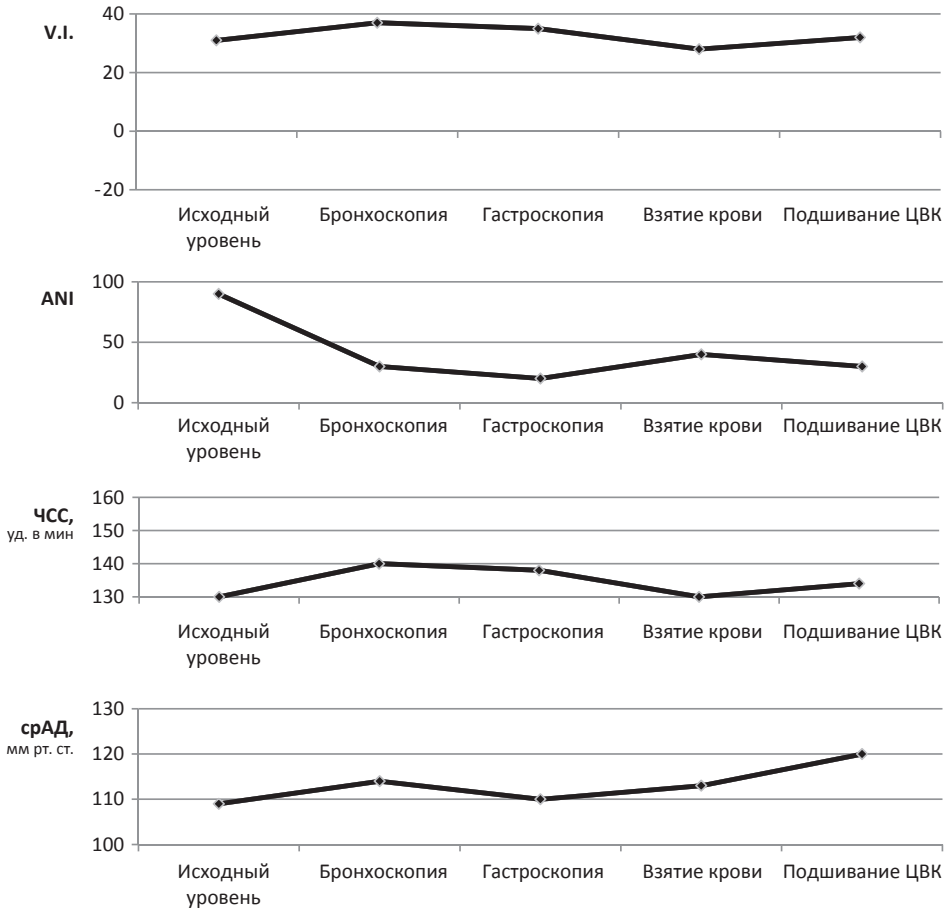


Рис. 7.4. Динамика вегетативного индекса (V.I.), индекса ноцицепции и анальгезии (ANI), ЧСС, срАД при проведении различных процедур у пациентки с нарушением сознания

Несмотря на тяжелое состояние пациентки, трахеостомию, проводимую ИВЛ исходный показатель ANI регистрировался как высокий, что соответствовало преобладанию парасимпатического тонуса. При проведении различных плановых процедур выявлено, что наиболее выраженная болевая реакция отмечалась на проведение бронхо- и гастроскопии. По данным ANI монитора отмечалось снижение показателя с исходного уровня 90 до 20–30, что соответствует значимому преобладанию симпатического тонуса. Гемодинамическая

реакция соответствовала, но была менее выражена: отмечалось увеличение ЧСС на 10 уд. в минуту (со 130 до 140 уд. в минуту), увеличение среднего АД со 109 до 120 мм рт. ст. Такие процедуры, как забор крови из капилляра, подшивание центрального венозного катетера, также сопровождались болевой реакцией, которая наиболее отчетливо определялась с помощью ANI. При взятии крови из капилляра ANI опускался до 40, при подшивании катетера до 30 (от исходного значения 90). Гемодинамическая реакция также достаточно умеренная: при взятии крови из капилляра срАД — 113 мм рт. ст., при подшивании катетера — 120 мм рт. ст., ЧСС при взятии крови оставалась на прежнем уровне — 130 уд. в мин, при подшивании катетера лишь незначительно увеличивалась до 134 уд. в минуту. Показатели V.I. изменялись также весьма умеренно.

Данный клинический случай наглядно демонстрирует сложность оценки болевого синдрома у пациентов с нарушением сознания, если опираться только на стандартные показатели гемодинамики. Лихорадка и, как было представлено, небольшой диапазон изменений ЧСС и срАД при проведении различных инвазивных процедур не позволяют правильно трактовать интенсивность боли. ЧСС ускорялась со 130 до 140 уд. в минуту максимально на проведение процедур, срАД с 110 до 120 мм рт. ст. максимально, при этом практически не различалось при разной травматичности воздействия. Принимая во внимание тот факт, что при развитии боли в организме человека преобладает влияние симпатической нервной системы, был произведен расчет вегетативного индекса (V.I.) в покое и при проведении стандартных инвазивных процедур. Как показано на рисунке 7.4, у пациентки и в покое, и при проведении процедур наблюдается симпатикотония (V.I. более 0), при этом воздействие болевого раздражителя улавливается с помощью V.I., однако опять же едва заметно (повышение V.I. с 31 в покое до 32–37 при выполнении процедур). Динамика показателей ANI, в отличие от вышеперечисленных параметров, более выражена и информативна. В покое ANI — 90, что отвергает интенсивную боль, далее при выполнении инвазивных процедур отмечается выраженное снижение антиноцицептивного индекса до 20–40, что соответствует болевому ответу. Как было показано ранее, снижение показателей

ANI коррелирует с характерными изменениями гемодинамических показателей (повышение срАД, ускорение ЧСС), V.I. (усиление симпатического тонуса).

Таким образом, у пациентов в коме реакция на болевой раздражитель сохранена и выявляется с помощью мониторинга гемодинамических показателей, вегетативного индекса, но представляется наиболее четкой при использовании ANI. Полученные данные свидетельствуют о необходимости раннего выявления боли у пациентов с нарушением сознания и назначении адекватного, своевременного обезболивания.

Клинический случай 2. Пациент В., 29 лет, диагноз: Гемофилия А, тяжелая форма. Артропатия правого коленного сустава. В условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии выполнено оперативное вмешательство в объеме: Тотальное эндопротезирование правого коленного сустава. ASA II. МНОАР III ст. (3,5 балла).

С целью объективизации потребности в анальгетиках в послеоперационном периоде проводилась контролируемая пациентом анальгезия (КПА). КПА выполнялась при помощи программируемого шприцевого насоса с блоком для КПА «Braun» со следующими параметрами: болюс 2 мг морфина, локаут-интервал 10 минут. Проводилась оценка боли по шкале NRS (10-балльная числовая-рейтинговая шкала), мониторинг ANI и V.I., оценивались гемодинамические показатели.

Выявлены различия между показателями NRS и ANI. При одинаковых ответах пациента — по десятибалльной шкале (не более 2 баллов) отмечалась существенная динамика показателей ANI, коррелировавшая с V.I. и показателями гемодинамики. Так, при ANI 36 отмечается тахикардия (ЧСС 139 уд. в мин), срАД 117 мм рт. ст.; при повышении показателя ANI до 49, что указывает на регресс боли, отмечается тенденция к нормализации гемодинамических показателей: ЧСС 99 уд. в мин, срАД 91 мм рт. ст. Повышение ANI до 69 сопровождается нормализацией ЧСС до 70 уд. в мин и срАД до 88 мм рт. ст. Уменьшение болевого синдрома через 16 часов после операции коррелирует с увеличением потребления пациентом анальгетика (рис. 7.5).

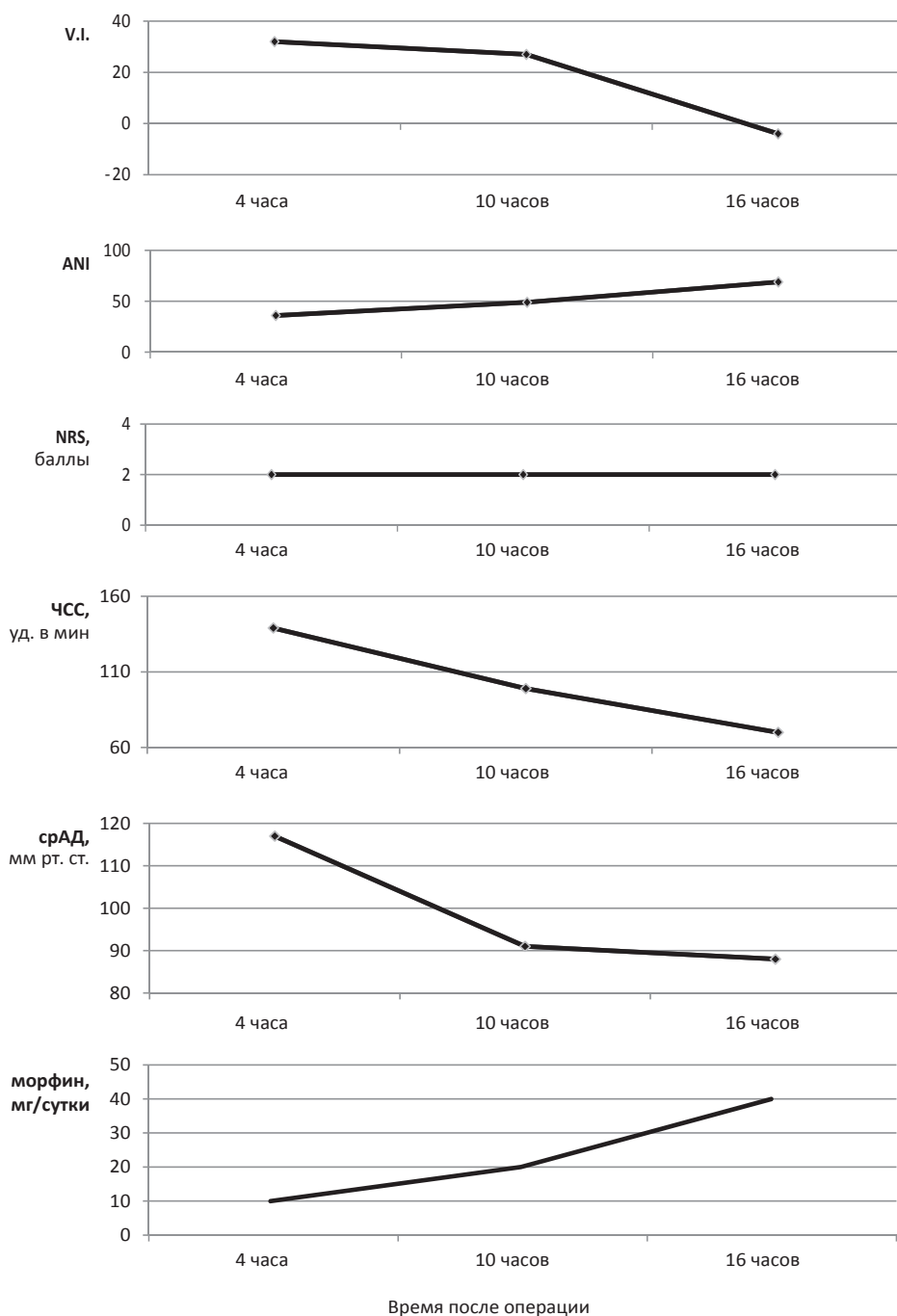


Рис. 7.5. Динамика вегетативного индекса (V.I.), индекса ноцицепции и анальгезии (ANI), NRS (в баллах), ЧСС (уд. в мин), срАД (мм рт. ст.) через 4, 10, 16 часов после операции

Второй клинический случай демонстрирует эффективность мониторинга ANI и V.I., гемодинамических показателей, потребления анальгетиков в выявлении болевого синдрома в раннем послеоперационном периоде, после проведения общей анестезии. Опрос пациента по шкале NRS оказался неэффективным (как выяснилось позже, отсутствовал комплаенс между пациентом и проводящим опрос), — пациент постоянно указывал на низкий уровень боли, предпочитая «не жаловаться». Однако при изучении других параметров отчетливо видна динамика боли: отмечается тахикардия, артериальная гипертензия, симпатикотония при расчете V.I., низкие значения ANI, которые постепенно нормализуются при усилении обезболивания. Таким образом, использование в послеоперационном периоде дополнительных методов «визуализации» боли, а не только ориентировка на жалобы пациента, занимает первостепенное место в терапии болевого синдрома. Безусловно, метод КПА продемонстрировал свое преимущество: пациент смог самостоятельно вводить обезболивающие в соответствии с ощущаемой болью.

Клинический случай 3. Пациентка Ф., 74 лет, наблюдалась с диагнозом: Эссенциальная эритремия. Перелом левого надколенника.

Пациентке в условиях спинальной анестезии выполнен остеосинтез левого надколенника. ASA II. МНОАР III ст. (3,5 балла). Через 10 минут после выполнения люмбальной пункции на уровне L4–L5 и введения анестетика (Маркаин спинал Хеви 15 мг) получен полный моторно-сенсорный блок.

В послеоперационном периоде изучался период восстановления нервно-мышечного проведения. Мониторинг показателей гемодинамики включал определение среднего АД, ЧСС неинвазивным методом. Для оценки интенсивности боли использовалась шкала NRS. Выраженность моторной блокады нижних конечностей определялась по шкале Bromage. В связи с тем что регрессия сенсорного и симпатического блока статистически достоверно положительно коррелирует с разрешением моторной блокады, блокаду считали разрешившейся при уровне Bromage 0 [7]. Изучался антиноцептивный

индекс с помощью ANI-монитора, производился расчет V.I. Через 2 часа после введения анестетика (оперативное вмешательство уже было завершено, пациентка была доставлена в послеоперационную палату) сохранялось отсутствие движения в ногах — 3 балла по шкале Bromage, пациентка не ощущала боль — (по шкале NRS 0 баллов), ANI — 68, срАД — 80 мм рт. ст., ЧСС — 55 уд. в мин, V.I. — 0 (нормотония). Первые признаки регресса моторного блока были отмечены через 3 часа от момента введения местного анестетика в спинальное пространство — 2 балла по шкале Bromage, хотя пациентка, по-прежнему, еще не ощущала боль: по шкале NRS — 0 баллов, показатель ANI опустился до 52. Полный регресс сенсорно-моторного блока отмечен через 4 часа после начала спинальной анестезии — 0 баллов по шкале Bromage; пациентка начала жаловаться на достаточно сильную боль (по шкале NRS — 5 баллов), показатель ANI опустился до 38, ЧСС несколько увеличилась, но оставалась в пределах нормальных значений — 72 уд. в мин, срАД поднялось до 92 мм рт. ст. При этом V.I. опустился с 0 (нормотония) до -11 (парасимпатикотония) (рис. 7.6).

В представленном случае показатели ANI не только соответствовали регрессу сенсорно-моторного блока и появлению болевой чувствительности, но и предупреждали о скором возникновении боли (за час до регресса спинального блока отмечено снижение ANI с 52 до 38), что очень важно в клинической практике и может быть использовано как сигнал к началу послеоперационного обезболивания, предупреждая развитие боли. Изучение гемодинамических показателей (ЧСС, срАД) и V.I. при разрешении сенсорно-моторного блока оказалось непоказательным, что, вероятно, обусловлено влиянием спинальной анестезии, которая вызывает симпатическую блокаду, снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС) и смещение баланса вегетативной нервной системы в сторону парасимпатической составляющей.

Таким образом, визуализация и объективизация болевого синдрома представляется возможной с помощью комплексной оценки различных параметров: ANI, V.I., параметров гемодинамики, современных шкал оценки боли.

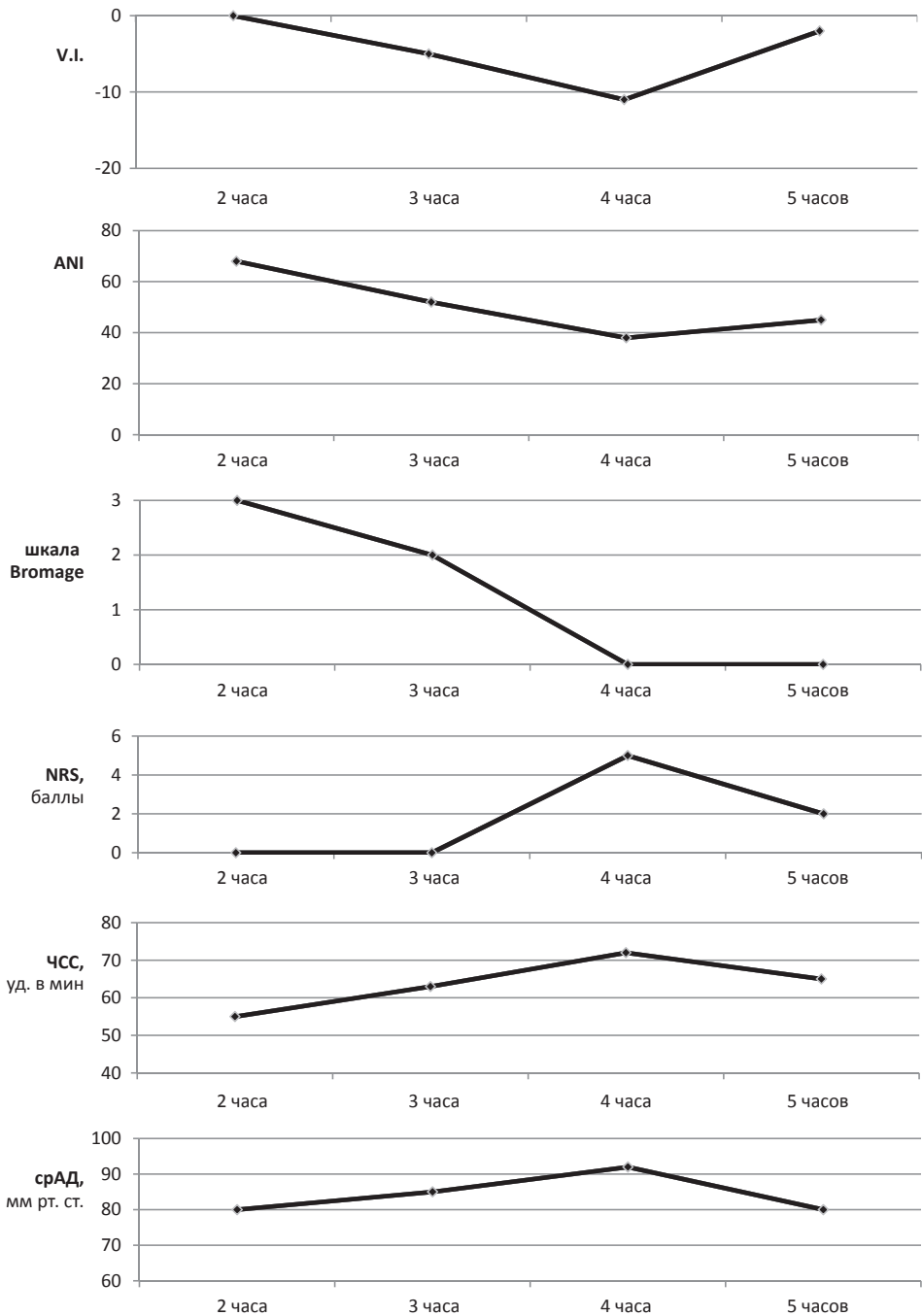


Рис. 7.6. Динамика вегетативного индекса (V.I.), индекса ноцицепции и анальгезии (ANI), данных шкалы Bromage (в баллах), NRS (в баллах), ЧСС (уд. в мин), срАД (мм рт. ст.) через 2, 3, 4, 5 часов после начала спинальной анестезии

Список литературы

1. Международная Ассоциация по изучению боли (IASP). URL: <http://www.iasp-pain.org/>
2. Lanzillo B., Loreto V., Calabrese C., et al. Does pain relief influence recovery of consciousness? A case report of a patients treated with ziconotide. *Eur J Phys Rehabil Med.* 2016; 52(2): 263–6.
3. Riganello F., Cortese M.D., Arcuri F., et al. A study of the reliability of the Nociception Coma Scale. *Clin Rehabil.* 2015; 29(4): 388–93.
4. Chatelle C., De Val M.D., Catano A., et al. Is the Nociception Coma Scale-Revised a Useful Clinical Tool for Managing Pain in Patients with Disorders of Consciousness? *Clin J Pain.* 2016; 32(4): 321–6.
5. Mikaelian K.P., Zaitsev A.Yu., Svetlov V.A., Golovkin A.S. The autonomic nervous system and blood circulation system during different modes of anesthetic coinduction. *Anesteziol Reanimatol.* 2009; 4: 27–32.
6. Вейн А.М., Соловьева О.А., Колосова О.А. Вегето-сосудистая дистония. М.: Медицина; 1981. 320 с.
7. Borracci T., Prencipe D., Masotti A., et al. The experience of setting up a resident-managed Acute Pain Service: a descriptive study. *BMC Anesthesiol.* 2015; 16: 14–6.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ И ФЕНОТИПИЧЕСКИЕ МАРКЕРЫ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

От боли в суставах на протяжении всей жизни страдает большинство пациентов с тяжелой формой гемофилии [1, 2]. Вынужденное применение различных анальгетических препаратов у этой категории больных приводит к осложнениям. Использование нестероидных противовоспалительных препаратов способствует поражению слизистой желудка, дезагрегации тромбоцитов и повторным кровотечениям, которые способствуют разрушению нормальных тканей и развитию деформирующих артрозов. Многие больные гемофилией, у которых заболевание протекает с интенсивной болью, принимают наркотические анальгетики [3, 4]. Длительное употребление опиоидов приводит к повышению болевой чувствительности, возникновению опиоидно-индуцированной гипералгезии.

Индивидуальные различия болевой реакции используются в качестве инструмента исследования ноцицептивных механизмов и рассматриваются как основа для персонализированного подхода к боли. Множество факторов, модулирующих боль, предполагают сравнительную оценку их влияния на восприятие боли. Значительный вклад в индивидуальные различия болевой чувствительности вносят генетические факторы [5]. Ассоциации между функциональными полиморфизмами и различными видами боли были выявлены для многих генов, на основании чего была создана база данных со сводной таблицей взаимосвязей (<https://humanpaingenetics.org/hpgdb/>).

Было показано, что некоторые генетические варианты изменяют возникновение, передачу и обработку ноцицептивной информации или местную доступность активных анальгетиков и их фармакодинамиче-

ский эффект. Каждый отдельно взятый генетический вариант оказывает умеренный эффект на восприятие боли, однако в совокупности они формируют разнообразие степени болевой чувствительности в мировой популяции [6]. Ассоциации с хронической послеоперационной болью и с различиями в потребности в опиоидах чаще всего отмечают для генов *COMT*, *OPRM1* и *SCN9A* [7–12].

Ген *SCN9A*, расположенный в локусе второй хромосомы 2q24.3, кодирует альфа-субъединицы закрытого натриевого канала NaV1.7, который присутствует в основном в проводящих сигналы боли нейронах спинальных ганглиев (ноцицепторах) и играет чрезвычайно важную роль в этих клетках, усиливая деполяризацию для усиления сигнала [9, 10]. Однонуклеотидный полиморфизм (single nucleotide polymorphism, SNP) rs6746030 (с. 3448 G>A, R1150W) в экзоне 18 *SCN9A* приводит к замене положительно заряженной аминокислоты аргинин (R) на неполярный триптофан (W), что смещает потенциалзависимость с 7,9 до 11 мВ в деполяризующем направлении и оказывает значительный эффект на функционирование нейронов спинальных ганглиев, деполяризуя их потенциал покоя и удваивая их потенциал действия [9]. Было показано, что полиморфизм rs6746030 в значительной степени ассоциирован с восприятием боли при ряде патологических состояний (остеоартрит, ишиас, фантомные боли после ампутации, боли в малом тазу после гинекологических операций). Клинические и экспериментальные исследования подтвердили аддитивную модель эффекта, при которой наиболее сильную боль ощущают носители генотипа AA, а наиболее слабую — носители генотипа GG [10, 13].

В рамках антиноцицептивной системы лучше всего изучен расположенный в локусе шестой хромосомы 6q25.3 ген *OPRM1*, который кодирует μ -опиоидный рецептор, относящийся к родопсиновому семейству рецепторов, связанных с G-белком [11, 12, 14–16]. Данный рецептор является основной мишенью для неселективных наркотических анальгетиков (морфин, фентанил, промедол), а также может связываться с эндогенными опиоидами (например, β -эндорфинами). Его активация приводит к ингибированию аденилатциклазы, снижению тока через потенциалзависимые кальциевые каналы, открыванию ряда калиевых каналов. Гиперполяризация,

вызванная повышением калиевого тока и подавлением входа кальция, способствует уменьшению высвобождения медиатора, что, в свою очередь, замедляет проведение возбуждения по ноцицептивному тракту [16]. В настоящее время установлено более 100 SNPs в гене *OPRM1* [15]. Наиболее часто взаимосвязь с потреблением опиоидных анальгетиков отмечали с полиморфизмом rs1799971 (с. 118A>G, N40D), при котором происходит уменьшение сайтов N-гликозилирования с пяти до четырех на экстрацеллюлярной части рецептора [11, 12, 15]. Также было показано, что минорный аллель rs1799971 приводит к снижению сигнальной эффективности μ -опиоидного рецептора в регионе мозга SII, который играет важную роль в формировании интенсивности болевых ощущений [14].

Катехол-О-метилтрансфераза (*COMT*) является главным деградирующим ферментом в метаболических путях катехоламинергических нейротрансмиттеров, включая дофамин, эpineфрин и норэpineфрин [17, 18]. Для гена *COMT*, кодирующего этот фермент и расположенного в локусе двадцать второй хромосомы 22q11.2, чаще всего отмечали ассоциации с интенсивностью боли и потребностью в опиоидах [7, 8, 19–22]. Наиболее изученный полиморфизм в этом гене — rs4680 (с.472G>A, р. Val158Met). Этот полиморфизм влияет на термостабильность, и наличие минорного аллеля А приводит к снижению активности катехол-О-метилтрансферазы в 3–4 раза [18, 22]. Снижение активности, в свою очередь, вероятно, ведет к накоплению эpineфрина и норэpineфрина в периферической и центральной нервной системе, приводя к чрезмерной стимуляции ноцицептивных β^2/β_3 -адренэргических путей и высокой чувствительности к боли у носителей аллеля 158A [20]. Полиморфизм rs4680 имеет кодоминантный характер наследования с наименьшей активностью фермента у носителей генотипа AA, наибольшей — у носителей генотипа GG и промежуточным вариантом у носителей генотипа AG [17]. Другой полиморфизм в гене *COMT*, rs4818 (с. 408C>G, р. Leu136=), представляет собой синонимичную замену, которая, вероятно, влияет на трансляцию фермента через изменения вторичной структуры мРНК [8]. В ряде работ была выявлена взаимосвязь с большим потреблением опиоидов при острой боли с носительством генотипа

GG, в других работах отмечали совместный вклад полиморфизмов rs4818 и rs4680 [7, 12, 19, 23].

Благодаря разработке препаратов VIII и IX факторов свертывания крови появилась возможность проводить эндопротезирование крупных суставов, в том числе тотальное эндопротезирование коленных суставов (ТЭПКС), существенно улучшая качество жизни больных гемофилией [24]. Количество проводимых операций неуклонно растет во всем мире, и они являются зачастую единственным вариантом лечения артрозов не только у пациентов с гемофилией, но и у других категорий больных [25]. Однако, по данным литературы, значительная часть пациентов (без гемофилии), перенесших ТЭПКС, отмечают лишь небольшое облегчение: 44 % пациентов имеют постоянные боли в прооперированной конечности в течение нескольких лет после операции, при этом 15 % пациентов страдают от сильной боли [26, 27]. Настоящее исследование направлено на изучение частоты развития послеоперационной острой и хронической боли у пациентов с гемофилией, перенесших ТЭПКС, определение связанных с этим явлением психофизических и генетических факторов риска и оценку их реальной прогностической значимости.

В 2018–2019 гг. в ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России выполнено проспективное пилотное исследование, посвященное изучению влияния функциональных генетических полиморфизмов на профиль психофизических показателей у больных гемофилией. В исследование включен 21 пациент с гемофилией А и В. Всем пациентам выполнялось тотальное эндопротезирование коленного сустава (ТЭПКС) по поводу тяжелой гемофилической артропатии. Различные показатели оценивались в нескольких временных точках: предоперационный день; день операции; 1, 2 и 3 послеоперационный день, через 10 дней и спустя 6 месяцев после операции. В исследование вошли следующие обязательные этапы: анкетирование, алгометрия (тестирование на порог боли и болевую толерантность), оценка потребовавшегося количества анальгетиков в периоперационном периоде, сбор крови с целью дальнейшего генетического исследования, а также изучение отдаленных результатов. В день перед операцией проводилось анкетирование (включающее более

40 вопросов), определяющее различные характеристики боли и психосоциальной сферы. Интенсивность боли измерялась с помощью числовой (от 0–10 баллов) рейтинговой шкалы (NRS) на 1, 2, 3 день после операции. Ряд параметров оценивали также через 10 дней после операции. Спустя 6 месяцев после операции производилось телефонное интервьюирование пациента с целью определения отдаленных результатов, выявления пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом.

Критерии включения в исследование:

1. Больные тяжелой формой гемофилии А или В;
2. Возраст: 25–45 лет;
3. Пол — мужской;
4. Эндопротезирование данного коленного сустава производится впервые (не повторная операция);
5. ТЭПКС односторонняя (не сочетанная операция);
6. ТЭПКС в условиях эндотрахеальной анестезии;
7. Расовая принадлежность — европеоидная (во избежание неточностей в генетическом анализе данных);
8. Всем пациентам проводится одинаковая схема анестезии и аналгезии в периоперационном периоде;
9. Пациент подписал информированное согласие.

Критерии исключения из исследования:

1. Несоответствие критериям включения;
2. Сопутствующее заболевание, протекающее с болевым синдромом. Любой другой диагноз, кроме гемофилической артропатии (сахарный диабет, заболевания соединительной ткани, воспалительные заболевания);
3. Хроническая опиоидная зависимость;
4. Любые психические расстройства, деменция, делирий или любое другое когнитивное расстройство, которое затрудняет сотрудничество с исследователями;
5. Ревизия или любая операция на колене, которая не является первичным, односторонним ТЭПКС;
6. В анамнезе более 1 эндопротезирования крупного сустава;
7. В анамнезе более 3 оперативных вмешательств;

8. Тяжелые инфекционные осложнения, не контролируемые проводимой адекватной антибактериальной, противогрибковой и противовирусной терапией;

9. Тяжелая полиорганная недостаточность;

10. Больные, не подписавшие информированное согласие.

Операции проводились бригадой хирургов отделения реконструктивно-восстановительной ортопедии для больных гемофилией ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России по одной и той же технологии. Показания к ТЭПКС тщательно устанавливались для каждого пациента, показания к операции включали в себя наличие тяжелой хронической боли и функциональные нарушения в коленном суставе.

Аналгезия и анестезия. Операция проводилась в условиях эндотрахеальной анестезии. В периоперационном периоде все пациенты получали наркотические и ненаркотические анальгетики. В интраоперационном периоде учитывалось количество введенного опиоидного анальгетика (фентанил). В первые сутки после операции наркотический анальгетик (морфин) вводился посредством контролируемой пациентом аналгезии (КПА), оценивалось его количество.

Оперативное вмешательство проводилось с соблюдением следующих этапов: срединный разрез по передней поверхности коленного сустава; послойное рассечение кожи и подкожно-жировой клетчатки, медиальная артротомия, далее эндопротезирование с использованием фиксации компонентов на костном цементе. Обязательным этапом являлась установка дренажа в рану, учитывая возможные геморрагические осложнения.

Сбор данных по боли и ее влиянию на психосоциальную сферу осуществлялся с помощью международных вопросников (анкет) в периоперационном периоде. В периоперационном периоде использовалась десятибалльная шкала NRS: 0 — нет боли, 10 — самая сильная боль, которую можно представить. Пациенты заполняли характеризующий сенсорную и аффективную составляющие болевого синдрома МакГилловский болевой опросник; анкету Ван Корфа (оценивающую интенсивность болевого синдрома, а также степень и уровень социальной дезадаптации); WOMAC — опросник, характеризующий

боль, скованность и функцию коленного сустава; LANSS — анкету по определению нейропатической боли [28–31]. Заполнялись также анкеты, в которых дается оценка влияния боли на сон, тревожность, депрессию, усталость, стресс (Приложение 4).

Болевой опросник МакГилла («McGill Pain Questionnaire») состоит из подклассов вопросов. Каждый подкласс составляют слова, сходные по своему смысловому значению, но различающиеся по интенсивности передаваемого ими болевого ощущения. Подклассы образовали три основных шкалы: сенсорную, аффективную и эвалюативную (оценочную). Дескрипторы сенсорной шкалы (1–13 подклассы) характеризуют боль в терминах механического воздействия, изменения пространственных или временных параметров. Аффективная шкала (14–19 подклассы) отражает эмоциональную сторону боли в терминах напряжения, страха, гнева или вегетативных проявлений. Эвалюативная шкала (20-й подкласс) состоит из 5 определений боли, характеризующих ее интенсивность. Каждое выбранное слово имело числовой показатель, соответствующий порядковому номеру слова в подклассе. Подсчет сводился к определению двух показателей: (1) индекса числа выбранных дескрипторов, который представляет собой сумму выбранных слов, и (2) рангового индекса боли — сумма порядковых номеров дескрипторов в подклассах. Оба показателя подсчитывались для сенсорной и аффективной шкал отдельно или вместе.

Анкета Ван Корфа — цифровая рейтинговая шкала, оценивающая интенсивность болевого синдрома, а также степень и уровень социальной дезадаптации, класс хронического болевого синдрома (ХБС). Оценка интенсивности боли производится с помощью цифровых рейтинговых субшкал, которые ранжируются от 0 («нет боли») до 10 («невыносимая боль») и отражают, какую по интенсивности боль пациент испытывал в момент заполнения анкеты; в течение 6 месяцев и среднюю интенсивность боли за последние полгода. Оценка степени дезадаптации также производится с помощью цифровых рейтинговых субшкал, которые ранжируются от 0 («без изменений») до 10 («не могу ничего делать») и отражают, насколько человек был ограничен в повседневной активности, общественных и семейных делах, трудовой

деятельности из-за боли в течение 6 месяцев. Дополнительно, для уточнения уровня дезадаптации, у пациента спрашивали примерное количество дней за полгода, когда он был не способен выполнять привычные дела (на учебе, на работе, дома) из-за боли.

WOMAC (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis Index (WOMAC) разработан для оценки боли, подвижности и функции коленного и тазобедренного суставов при остеоартрозе.

PSS (Perceived Stress Scale) — шкала воспринимаемого стресса из 10 вопросов, используется для определения, насколько стрессовым люди считают предыдущий месяц их жизни. Она была создана для оценки уровня воспринимаемого стресса, то есть субъективного восприятия уровня напряженности ситуации. Шкала включает в себя две субшкалы, одна из которых измеряет субъективно воспринимаемый уровень напряженности ситуации, а вторая — уровень усилий, прилагаемых для преодоления этой ситуации. Предлагаемая шкала также обладает рядом преимуществ перед аналогами в силу компактности, универсальности вопросов и весьма высоких психометрических показателей, которые шкала продемонстрировала в западных исследованиях. Подсчет баллов производится следующим образом. Пункты субшкалы «Перенапряжение»: 1, 2, 3, 6, 9, 10. Каждый пункт оценивается от 1 до 5 баллов. Баллы суммируются. Пункты субшкалы «Противодействие стрессу»: 4, 5, 7, 8. Каждый пункт оценивается от 1 до 5 баллов. Затем баллы инвертируются ($1 = 5$; $2 = 4$; $3 = 3$; $4 = 2$; $5 = 1$) и суммируются. Пункты Шкалы воспринимаемого стресса: 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10. Суммируются баллы по обеим субшкалам.

FSS (Fatigue Severity Scale) — шкала оценки уровня усталости. Общий балл менее 36 предполагает, что человек не страдает от усталости. Общая оценка 36 или более предполагает, что ему может потребоваться дополнительная оценка врачом.

PCS (The Pain Catastrophizing Scale) — шкала катастрофизации боли, которая позволяет оценить представления и мысли пациента о боли по трем параметрам катастрофизации: «постоянное размышление» (по вопросам 8–11), «преувеличение» (по вопросам 6, 7, 13), «безнадежность» (по вопросам 1–5, 12). Диапазон возможных значений

полученных результатов по ШКБ — от 0 до 52 баллов. Чем выше балл, тем выше уровень катастрофизации боли пациентом.

Анкета оценки качества сна позволяет оценить такие важные характеристики сна, как время засыпания, продолжительность сна, ночные пробуждения и т.д. Максимальная оценка составляет 30 баллов. Оценка 22 балла и выше — признак наличия инсомнии. Оценка 19–21 балл — пограничный результат. Показатель менее 19 баллов — норма.

Тензалгометрия — оценка болевого порога, болевой толерантности путем давления. Механическая сила (надавливание) применяется с помощью алгометра на трапецевидную мышцу в верхней части спины, примерно 5 см сбоку от С8 остистых отростков с двух сторон. Пациент сообщает о давлении, при котором начинает ощущать не давление, а боль (порог боли), и второе, что обозначает пациент, — это когда боль уже нестерпима или пока максимальный диапазон устройства давления (20 кг) достигается (толерантность к боли). Этот тест выполнялся перед операцией [32, 33].

Методы генетического исследования. Однократный забор крови в пробирку с ЭДТА осуществляли с целью проведения генетического исследования функциональных генетических полиморфизмов в трех генах: rs4818 и rs4680 в *COMT* (catechol-O-methyltransferase), rs1799971 в *OPRM1* (μ -opioid receptor) и rs6746030 в *SCN9A* (α -subunit of the voltage-gated sodium channel Nav1.7).

ДНК выделяли из ядерных клеток периферической крови после селективного лизиса эритроцитов в 0,8%-ном растворе хлорида аммония по стандартной методике, включающей обработку додецилсульфатом натрия (0,5 %) и протеиназой К (200 мкг/мл) в течение 16–18 часов при 37 °С или 2 часов при 65 °С с последующей фенольной экстракцией.

Для генотипирования пациентов по функциональным SNPs проводили амплификацию в системе PCR Master Mix (ThermoScientific, США) с 0,01–0,02 мкг геномной ДНК и 10 пкмоль каждого из праймеров (табл. 8.1) при следующих условиях: 94 °С — 1 мин, 62 °С — 1 мин, 72 °С — 3 мин, 30 циклов. Олигонуклеотидные праймеры синтезировали в ЗАО «Синтол» (Москва).

Олигонуклеотидные праймеры, использованные в работе

Ген	SNP	Название праймера	5'–3'-последовательность
<i>COMT</i>	rs4818* rs4680	COMTdd COMTR	CACCTCTCCTCCGTCCCCAA CAGGCATGCACACCTTGTCTTCG
<i>OPRM1</i>	rs1799971	OPRMd OPMRr	CAACTTGTCCCACTTAGATGt** CCGAAGAGCCCCACCACGCA
<i>SCN9A</i>	rs6746030	SCNd SCNr	GGTTGAGGGAGTATCACAGA GAGCAGGATCATGAGGACAA

Примечания.

* Accession number в базе данных dbSNP.

** Строчной буквой указан нуклеотид, измененный для формирования сайта распознавания рестрикционной эндонуклеазы.

Генотипирование полиморфизма rs1799971 в гене *OPRM1* проводили по результатам гидролиза продукта амплификации рестрикционной эндонуклеазой Taq I. С помощью праймера был создан сайт распознавания данного фермента. Образующийся в данной системе ПЦР-фрагмент (165 п.н.) после обработки эндонуклеазой Taq I либо оставался интактным (если в полиморфном локусе был нуклеотид А), либо распадался на фрагменты 144 и 21 п.н. (если в полиморфном локусе был нуклеотид Г). Генотипирование полиморфизмов rs6746030 в гене *SCN9A*, rs4818 и rs4680 в гене *COMT* проводили по результатам секвенирования по методу Сэнгера. ПЦР-фрагменты для секвенирования очищали на колонках Wizard (Promega, США).

Визуализацию продуктов ПЦР и рестрикционного гидролиза проводили с помощью регистрации в УФ-свете после разделения электрофорезом в 6%-ном полиакриламидном геле (ПААГ) и окрашивания бромистым этидием.

Секвенирование проводили в ЦКП «Геном» ИМБ РАН (Москва) с помощью набора реактивов BigDye Terminator v.3.1 (Applied Biosystems, США) с последующим анализом продуктов реакции на автоматическом секвенаторе ABI PRISM 3100Avant (Applied Biosystems, США).

Данные генотипирования сопоставлялись с данными опроса, психофизическими показателями.

Статистические методы. Анализ психофизических показателей проводили в статистическом пакете STATISTICA 8.0 (StatSoft, Inc., США). Все проведенные тесты были двусторонними при уровне значимости $\alpha = 0.05$. Распределение значений всех параметров статистически значимо отклонялось от нормального (тест Колмогорова — Смирнова (Kolmogorov-Smirnov test) и тест Шапиро — Уилка (Shapiro-Wilk's W test), $p > 0,05$). В связи с этим значения описательной статистики приводятся в виде медианы и минимального и максимального значений. Для сравнения групп пациентов с различными генотипами применяли U-критерий Манна — Уитни или тест Краскала — Уоллиса (Kruskal-Wallis ANOVA). Данное исследование является пилотным, поэтому поправок уровня значимости для множественных попарных сравнений не вводили.

В программной среде R [34] с использованием пакета «genetics» проводили тест на отклонение от состояния равновесия Харди — Вайнберга (exact test for deviation from Hardy-Weinberg equilibrium) для всех исследуемых полиморфизмов, а для SNPs в гене *COMT* еще и тест на сцепленность локусов (linkage disequilibrium (LD) D' test), так как они расположены близко друг к другу. Для всех исследуемых полиморфизмов было показано кодоминантное наследование и аддитивная модель влияния генотипа на фенотип [10–13, 15, 17], поэтому мы не рассматривали доминантную и рецессивную модели.

Описательная статистика полиморфизмов в генах *COMT*, *OPRM1* и *SCN9A* приведена в таблице 8.2. Анализ распределения у больных гемофилией частот генотипов показал, что в полиморфном локусе rs4818 гена *COMT* с наиболее высокой частотой (57,1 %) встречался гомозиготный генотип CC, гетерозиготный генотип CG определялся в 28,6 % случаев, гомозиготный генотип GG встретился в 14,3 % случаев. В другом изученном полиморфном локусе rs4680 гена *COMT* с наиболее высокой частотой (42,8 %) определялся гетерозиготный генотип AG, а гомозиготные генотипы AA и GG встречались с одинаковой частотой в 28,6 %. В полиморфном локусе rs6746030 гена *SCN9A* с наиболее высокой частотой (83,3 %) встречался гомозиготный генотип GG, гетерозиготный генотип AG определялся в 16,7 %

случаев, гомозиготный генотип AA выявлен не был. В полиморфном локусе rs1799971 гена *OPRM1* с наиболее высокой частотой (76,2 %) встречался гомозиготный генотип AA, гетерозиготный генотип AG определялся в 23,8 % случаев, гомозиготный генотип GG выявлен не был. Ни один из полиморфизмов не отклонялся статистически значимо от состояния равновесия Харди — Вайнберга. Тест на сцепленность локусов (LD) показал значительное сцепление между rs4818 и rs4680 (99,9 %), однако это может быть также связано со значительным преобладанием в исследуемой выборке мажорных гомозиготных генотипов.

Таблица 8.2.

**Описательная статистика полиморфизмов в генах
COMT, *OPRM1* и *SCN9A***

Ген	SNP	Хромосома	Генотип	N (%)	Минорный аллель, частота	HWE*, p
<i>COMT</i>	rs4818	22	CC	12 (57,1)	G, 0,34	0,29
			CG	6 (28,6)		
			GG	3 (14,3)		
<i>COMT</i>	rs4680	22	GG	6 (28,6)	A, 0,46	0,65
			AG	9 (42,8)		
			AA	6(28,6)		
<i>OPRM1</i>	rs1799971	6	AA	16 (76,2)	G, 0,19	1
			AG	5 (23,8)		
			GG	0		
<i>SCN9A</i>	rs6746030	2	GG	18 (85,7)	A, 0,12	1
			AG	3 (14,3)		
			AA	0		

Примечание.

* Результаты теста на отклонение от равновесия Харди — Вайнберга и p-значение.

Статистически значимых различий между фенотипическими характеристиками больных гемофилией с различными аллелями полиморфных локусов в гене *COMT* выявлено не было ($p > 0,05$; табл. 8.3).

В группе с гетерозиготным носительством в гене *SCN9A* (AG) при одинаковом расходе анальгетиков в периоперационном периоде наблюдались статистически значимо меньшие показатели боли по шкале NRS в первые трое суток после операции ($p < 0,05$). В частности, в группе больных с гомозиготным носительством (GG) боль в среднем оценивали в диапазоне от 3 до 7 баллов, что соответствует боли высокой и средней интенсивности. В группе пациентов с гетерозиготным носительством (AG) наблюдались более низкие показатели боли — от 1 до 5 баллов по десятибалльной шкале NRS.

У больных гемофилией с генотипами AA и AG в гене *OPRM1* отмечался примерно одинаковый расход наркотических анальгетиков в периоперационном периоде при схожих показателях оценки боли по десятибалльной шкале NRS ($p > 0,05$). Однако обращает на себя внимание то, что больные гемофилией с генотипом AG в гене *OPRM1* испытывали более интенсивную боль по шкале МакГилла, а уровень перенапряжения и стресса по шкале PSS у них был выше по сравнению с носителями гомозиготного генотипа AA ($p < 0,05$). Кроме того, они имели статистически более низкие баллы по шкале SF36, включающей такие показатели, как физическое и психическое здоровье, жизненная активность, и по шкале FSS, характеризующей уровень усталости ($p < 0,05$). Через 10 дней после операции больные с генотипом AG продолжали оценивать боль как более интенсивную по ряду параметров шкалы МакГилла, а также имели более низкое качество сна ($p < 0,05$).

Хроническая послеоперационная боль (ХПБ) была зарегистрирована у 3 из 21 пациентов с гемофилией, перенесших ТЭПКС. Обращало на себя внимание, что при примерно одинаковом периоперационном расходе опиоидов (фентанил 0,6 мг и морфин 20 мг), боль в первые трое суток была интенсивнее в группе с

Таблица 8.3.

Фенотипические характеристики больных гемофилией с различными генотипами полиморфизмов в генах *COMT*, *OPRM1* и *SCN9A*

Показатель	<i>OPRM1</i> AA (n=16)	<i>OPRM1</i> AG (n=5)	<i>SCN9A</i> GG (n=18)	<i>SCN9A</i> AG (n=3)	<i>COMT</i> rs4818 CC (n=12)	<i>COMT</i> rs4818 CG (n=6)	<i>COMT</i> rs4818 GG (n=3)	<i>COMT</i> rs4680 GG (n=6)	<i>COMT</i> rs4680 AG (n=9)	<i>COMT</i> rs4680 AA (n=6)
Длительность операции (мин)	130 (90–205)	150 (120–170)	135 (95–185)	107 (90–205)	135 (90–185)	117,5 (95–205)	140 (130–150)	145 (100–205)	120 (95–160)	142,5 (90–170)
Расход опиоидов во время операции (фентанил, мг)	0,6 (0,4–0,8)	0,7 (0,5–0,9)	0,6 (0,4–0,9)	0,5 (0,5–0,8)	0,65 (0,5–0,9)	0,5 (0,5–0,7)	0,7 (0,4–0,7)	0,6 (0,4–0,8)	0,6 (0,5–0,7)	0,7 (0,5–0,9)
Расход опиоидов после операции (морфин, мг)	20 (6,6–40)	20 (6,6–20)	20 (6,6–40)	20 (20–23,3)	20 (6,6–23,3)	21,65 (6,6–40)	20 (6,6–23,3)	21,65 (6,6–40)	20 (6,6–23,3)	20 (6,6–23,3)
Кровоточеря (мл)	375 (175–1150)	650 (150–1150)	400 (150–1150)	200 (175–350)	400 (175–1150)	350 (150–650)	400 (200–600)	375 (200–1150)	400 (150–650)	425 (175–1150)
По дренажу кровопотеря за первые сутки после операции (мл)	455 (200–900)	300 (150–650)	425 (150–900)	460 (250–650)	430 (200–900)	350 (150–650)	510 (280–770)	365 (200–770)	550 (150–900)	430 (260–650)
Гемоглобин (г/л)	154,5 (121–200)	150 (134–180)	154,5 (121–200)	135 (134–157)	158 (134–200)	145 (134–165)	129 (121–149)	142 (121–167)	154 (134–200)	158 (134–180)
Лейкоциты (тыс./мкл)	7,15 (4,8–35)	6,7 (4–9)	6,8 (4–35)	16 (4,8–19)	7,545 (4–35)	6,45 (4,8–9,5)	7,4 (6,4–8,4)	7,795 (4,8–9,5)	6,7 (4,8–35)	7,15 (4–19)
Тромбоциты (тыс./мкл)	292 (169–877)	159 (148–447)	265,5 (148–877)	232 (207–291)	216 (148–409)	323 (159–877)	300 (220–322)	311 (220–877)	293 (159–447)	207,5 (148–232)
Глюкоза (ммоль/л)	5,55 (5–9,4)	6 (5–6,3)	5,55 (5–9,4)	5,7 (5,4–6,4)	5,55 (5–9,4)	5,85 (5–6,3)	5,2 (5–6,1)	5,65 (5–6,2)	5,5 (5–9,4)	6,05 (5–6,4)

Показатель	OPRMI AA (n=16)	OPRMI AG (n=5)	SCN9A GG (n=18)	SCN9A AG (n=3)	COMT rs4818 CC (n=12)	COMT rs4818 CG (n=6)	COMT rs4818 GG (n=3)	COMT rs4680 GG (n=6)	COMT rs4680 AG (n=9)	COMT rs4680 AA (n=6)
Лактаг (ммоль/л)	1,5 (0,9–2,8)	1,8 (1,4–2,1)	1,65 (0,9–2,8)	1,2 (1,2–1,5)	1,7 (1,2–2,8)	1,6 (1,2–1,7)	1,1 (0,9–1,4)	1,3 (0,9–2,3)	1,6 (1,4–2,6)	1,8 (1,2–2,8)
РН	7,37 (7,3–7,5)	7,4 (7,3–7,4)	7,37 (7,3–7,5)	7,4 (7,4–7,4)	7,4 (7,3–7,4)	7,385 (7,3–7,4)	7,3 (7,3–7,5)	7,335 (7,3–7,5)	7,37 (7,3–7,4)	7,4 (7,3–7,4)
NRS 1 сутки п/о (баллы)										
	6,5 (2–10)	4 (3–5)	5 (3–10)*	5 (2–5)*	5 (2–9)	5 (3–10)	5 (n=1)**	7 (5–10)	5 (7,3–7,4)	5 (2–8)
	6 (1–10)	4,5 (3–6)	6 (3–10)*	2 (1–4)*	5 (2–9)	6 (1–10)	5 (n=1)	7 (1–9)	6 (3–10)	4 (2–8)
	7 (2–10)	4,5 (3–7)	7 (3–10)*	3 (2–4)*	6 (2–10)	5 (3–10)	6 (n=1)	7,5 (3–9)	5 (4–10)	4 (2–10)
NRS 2 сутки п/о (баллы)										
	5,5 (2–10)	5,5 (4–7)	6 (4–10)*	3 (2–4)*	5 (3–9)	7 (2–10)	7 (n=1)	8 (2–9)	5 (3–10)	5 (3–6)
	5 (2–7)	6 (5–7)	6 (3–7)*	2 (2–3)*	5,5 (2–7)	7 (2–7)	5 (n=1)	5 (2–7)	6,5 (4–10)	5 (2–6)
	5 (0–8)	5 (4–6)	5 (0–8)*	2 (2–3)*	4,5 (0–8)	5 (2–6)	7 (n=1)	6 (2–7)	5 (3–7)	4 (2–6)
	4 (2–8)	6 (5–7)	6 (3–8)*	2 (2–2)*	5,5 (2–8)	5 (2–7)	4 (n=1)	4 (2–6)	5 (0–8)	6 (2–8)
NRS 3 сутки п/о (баллы)										
	5 (1–10)	6 (6–6)	6 (2–10)*	1 (1–2)*	5,5 (1–10)	6 (1–6)	5 (n=1)	5 (1–5)	6 (3–7)	6 (1–6)
	5 (1–8)	4 (4–6)	5 (3–8)*	1 (1–2)*	4,5 (1–8)	5 (1–6)	6 (n=1)	6 (1–6)	5 (2–10)	4 (1–6)
	5 (1–8)	4 (4–4)	5 (3–8)*	1 (1–2)*	4 (1–8)	4 (1–5)	5 (n=1)	5 (1–5)	4,5 (3–8)	4 (1–6)
	3 (0–8)	3 (3–4)	3 (0–8)*	2 (1–2)*	3 (0–8)	3 (1–4)	5 (n=1)	5 (1–6)	3 (3–8)	3 (2–8)
LANSS (баллы)	11 (0–21)	16 (1–17)	11 (1–19)	14 (0–21)	12 (1–21)	10 (0–17)	6 (n=1)	6 (0–13)	10,5 (0–4)	16 (1–21)
МакГилл (баллы)										
Сенсорная ИЧВД	5 (1–13)	13 (8–14)	8 (1–14)	5 (1–13)	6 (1–13)	13 (1–14)	10 (n=1)	13 (10–13)	4,5 (5–17)	5 (1–13)
Сенсорная РИБ	6 (1–31)*	28 (21–36)*	19 (1–36)	6 (3–31)	10 (1–28)	31 (1–36)	19 (n=1)	19 (19–31)	9 (1–14)	6 (2–28)

Показатель	OPRMI AA (n=16)	OPRMI AG (n=5)	SCN9A GG (n=18)	SCN9A AG (n=3)	COMT rs4818 CC (n=12)	COMT rs4818 CG (n=6)	COMT rs4818 GG (n=3)	COMT rs4680 GG (n=6)	COMT rs4680 AG (n=9)	COMT rs4680 AA (n=6)
Аффективная ИЧВД	5 (1-6)	5 (5-6)	5 (1-6)	5 (5-5)	5 (1-6)	5 (1-5)	4 (n=1)	5 (4-6)	3,5 (1-36)	5 (1-6)
Аффективная РИБ	7 (1-13)	9 (8-9)	7 (1-11)	12 (6-13)	8 (1-13)	8 (3-12)	7 (n=1)	10 (7-12)	5 (1-5)	9 (1-13)
ИЧВД суммарный балл	10 (2-19)	19 (13-19)	13 (2-19)	10 (6-18)	11 (2-19)	18 (2-19)	14 (n=1)	18 (14-19)	7,5 (1-11)	10 (2-19)
РИБ суммарный балл	16 (3-43)*	37 (30-44)*	26 (3-44)	16 (12-43)	20,5 (3-37)	43 (4-44)	26 (n=1)	29 (26-43)	15 (2-19)	16 (3-37)
Ван Корф										
Интенсивность боли (баллы)	12 (4-21)	15 (10-19)	14,5 (5-21)	6,5 (4-9)	13 (5-21)	11 (4-15)	16 (n=1)	10 (4-16)	14,5 (4-44)	11 (9-19)
Социальная дезадаптация (баллы)	7 (0-20)	14 (9-20)	9,5 (0-20)	4 (4-4)	8,5 (4-20)	4 (0-14)	20 (n=1)	12 (4-20)	7,5 (5-21)	9,5 (4-20)
Дни нетрудоспособности (дни)	10 (3-100)	7 (7-180)	7 (3-180)	12,5 (10-15)	8,5 (3-180)	7 (5-10)	100 (n=1)	55 (10-100)	6 (0-17)	12,5 (7-180)
WOMAS										
Интенсивность боли (баллы)	5 (3-9)	8 (7-11)	7,5 (3-11)	5,5 (4-7)	6 (3-8)	9 (4-11)	9 (n=1)	6,5 (4-9)	5 (3-50)	7,5 (7-8)
Скованность(-баллы)	4 (3-6)	5 (4-6)	4 (3-6)	3,5 (3-4)	4 (3-6)	4 (4-5)	3 (n=1)	3,5 (3-4)	4 (3-11)	4,5 (3-6)
Функция коленного сустава (баллы)	14 (5-21)	28 (16-46)	17,5 (5-46)	13 (9-17)	18 (9-46)	9 (5-28)	14 (n=1)	11,5 (9-14)	16,5 (3-6)	18 (16-46)
Физическое функционирование	52,5 (25-75)*	25 (5-35)*	50 (5-75)	25 (n=1)	50 (5-75)	25 (25-65)	55 (n=1)	40 (25-55)	57,5 (5-28)	35 (5-50)

Показатель	OPRMI AA (n=16)	OPRMI AG (n=5)	SCN9A GG (n=18)	SCN9A AG (n=3)	COMT rs4818 CC (n=12)	COMT rs4818 CG (n=6)	COMT rs4818 GG (n=3)	COMT rs4680 GG (n=6)	COMT rs4680 AG (n=9)	COMT rs4680 AA (n=6)
Рольевое функционирование, обусловленное физ. состоянием	62,5 (0–100)	25 (0–75)	37,5 (0–100)	75 (n=1)	50 (0–100)	75 (25–100)	0 (n=1)	37,5 (0–75)	62,5 (25–75)	0 (0–75)
Интенсивность боли	52 (22–90)	32 (20–45)	45 (20–90)	77 (n=1)	45 (20–90)	57 (32–77)	22 (n=1)	49,5 (22–77)	52 (0–100)	45 (20–45)
Общее состояние здоровья	65 (25–80)	45 (35–80)	65 (35–80)	25 (n=1)	55 (45–80)	35 (25–80)	75 (n=1)	50 (25–75)	65 (32–90)	55 (45–80)
Жизненная активность	70 (55–80)*	50 (20–50)*	62,5 (20–80)	65 (n=1)	60 (20–80)	65 (50–75)	80 (n=1)	72,5 (65–80)	70 (35–80)	50 (20–55)
Социальное функционирование	81 (50–100)	62 (37–75)	75 (37–100)	62 (n=1)	75 (50–87)	62 (37–100)	50 (n=1)	56 (50–62)	87 (50–80)	62 (50–75)
Рольевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	100 (0–100)	33 (33–66)	66 (0–100)	100 (n=1)	66 (0–100)	66 (33–100)	100 (n=1)	100 (100–100)	83 (37–100)	33 (0–66)
Психическое здоровье	74 (60–84)*	44 (36–64)*	68 (36–84)	64 (n=1)	64 (36–84)	64 (44–76)	72 (n=1)	68 (64–72)	78 (33–100)	64 (36–64)
HADS										
Тревога (баллы)	5 (2–10)	9 (4–11)	6 (2–11)	6,5 (4–9)	7 (2–11)	4 (4–9)	3 (n=1)	4 (3–9)	5 (44–84)	8 (4–11)
Депрессия (баллы)	3 (1–13)	6 (0–8)	3 (0–8)	6 (2–13)	4,5 (0–13)	2 (1–8)	2 (n=1)	2 (2–7)	3 (2–10)	6 (0–13)
PSS										
Перенапряжение (баллы)	13 (10–19)*	18 (16–21)*	16 (10–21)	13 (12–13)	16 (11–21)	12 (10–18)	11 (n=1)	11,5 (11–12)	14,5 (1–8)	16 (13–21)
Противодействие стрессу (баллы)	6 (4–9)*	10 (9–10)*	8 (4–10)	4,5 (4–5)	7,5 (4–10)	5 (4–10)	9 (n=1)	7 (5–9)	6,5 (10–19)	8,5 (4–10)

Показатель	<i>OPRMI</i> AA (n=16)	<i>OPRMI</i> AG (n=5)	<i>SCN9A</i> GG (n=18)	<i>SCN9A</i> AG (n=3)	<i>COMT</i> rs4818 CC (n=12)	<i>COMT</i> rs4818 CG (n=6)	<i>COMT</i> rs4818 GG (n=3)	<i>COMT</i> rs4680 GG (n=6)	<i>COMT</i> rs4680 AG (n=9)	<i>COMT</i> rs4680 AA (n=6)
Шкала вос- принимаемого стресса (баллы)	19 (14–27)*	28 (25–31)*	23,5 (14–31)	16,5 (16–17)	23,5 (17–31)	16 (14–28)	20 (n=1)	18 (16–20)	21 (4–10)	24,5 (17–31)
FSS (баллы)	32 (15–63)*	21 (18–47)*	30 (15–48)	33 (31–63)	33 (21–63)	18 (15–31)	27 (n=1)	29 (27–31)	30 (14–28)	47 (21–63)
Кагастрофизация										
Безнадежность (баллы)	4 (0–18)	4 (0–4)	4 (0–10)	11,5 (5–18)	4 (0–10)	4 (4–18)	0 (n=1)	9 (0–18)	4 (15–48)	4,5 (0–10)
Преувеличение (баллы)	4 (0–9)	5 (1–6)	4,5 (0–9)	5 (2–8)	5 (0–9)	5 (1–8)	0 (n=1)	4 (0–8)	4,5 (1–6)	4 (1–7)
Постоянное размышление (баллы)	3 (0–12)	4 (0–7)	3 (0–12)	4,5 (3–6)	3,5 (0–12)	6 (2–7)	0 (n=1)	3 (0–6)	4 (0–9)	3,5 (0–12)
Качество сна (баллы)	15 (12–21)	18 (14–18)	15 (12–19)	15 (12–21)	14,5 (12–21)	16 (15–18)	12 (n=1)	15 (12–19)	14,5 (6–19)	15 (12–21)
Алгометрия										
Болевой порог	3 (1,8–4,5)	3,3 (2,4–3,9)	3 (1,8–3,9)	3,3 (2,7–4,5)	2,85 (1,8–3,9)	3,5 (3,3–4,5)	2,1 (n=1)	3,2 (2,1–4,5)	3,15 (12–19)	2,7 (2,4–3,9)
Болевая толерантность	3,8 (2,5–6,8)	3,7 (3,2–4,6)	3,8 (2,5–5,8)	3,5 (3,5–6,8)	3,65 (2,5–5,8)	4,5 (3,7–6,8)	2,5 (n=1)	4,2 (2,5–6,8)	3,9 (1,8–3,5)	3,5 (3,1–4,6)
LANSS через 10 дней после операции (баллы)	7,5 (5–17)	14 (2–16)	10 (2–17)	6 (n=1)	6 (2–14)	16 (6–17)	9 (n=1)	7,5 (6–9)	9 (5–17)	11 (2–14)
МакГилл через 10 дней после операции (баллы)										
Сенсорная ИЧВД	2,5 (1–13)*	10 (8–13)*	3,5 (1–13)	13 (n=1)	4 (1–13)	10 (1–13)	1 (n=1)	7 (1–13)	3,5 (5–17)	8 (2–13)

Показатель	<i>OPRMI</i> AA (n=16)	<i>OPRMI</i> AG (n=5)	<i>SCN9A</i> GG (n=18)	<i>SCN9A</i> AG (n=3)	<i>COMT</i> rs4818 CC (n=12)	<i>COMT</i> rs4818 GG (n=6)	<i>COMT</i> rs4818 GG (n=3)	<i>COMT</i> rs4680 GG (n=6)	<i>COMT</i> rs4680 AG (n=9)	<i>COMT</i> rs4680 AA (n=6)
Сенсорная РИБ	3 (2–30)	21 (11–28)	3,5 (2–28)	30 (n=1)	3 (2–28)	11 (2–30)	4 (n=1)	17 (4–30)	3 (1–10)	21 (2–28)
Аффективная ИЧВД	1,5 (1–6)	5 (2–6)	2 (1–6)	6 (n=1)	2 (1–6)	2 (1–6)	2 (n=1)	4 (2–6)	1,5 (2–11)	5 (1–6)
Аффективная РИБ	3 (1–11)	9 (2–9)	3 (1–9)	11 (n=1)	3 (1–9)	3 (2–11)	2 (n=1)	6,5 (2–11)	3 (1–3)	9 (1–9)
ИЧВД суммарный балл	2,5 (2–19)*	13 (12–19)*	3 (2–19)	19 (n=1)	3 (2–19)	12 (2–19)	2 (n=1)	10,5 (2–19)	2,5 (2–3)	13 (3–19)
РИБ суммарный балл	5 (3–41)	30 (13–37)	5,5 (3–37)	41 (n=1)	5 (3–37)	13 (5–41)	6 (n=1)	23,5 (6–41)	5 (2–12)	30 (3–37)
НАДС через 10 дней после операции										
Тревога (баллы)	9 (2–12)	4 (2–11)	9 (2–12)	4 (n=1)	10 (2–12)	4 (2–9)	2 (n=1)	4 (2–9)	8,5 (3–14)	11 (4–12)
Депрессия (баллы)	7 (1–10)	4 (0–6)	6 (0–10)	2 (n=1)	7 (0–10)	4 (2–4)	2 (n=1)	2 (2–7)	5,5 (2–12)	6 (0–10)
Качество сна (баллы)	19 (15–21)*	14 (14–17)*	18 (14–21)	20 (n=1)	19 (14–21)	18 (17–20)	15 (n=1)	19 (15–20)	18,5 (1–9)	14 (14–19)

Примечания.

* $p < 0,05$, тест Манна — Уитни.

** Данные получены только для одного больного, поэтому применение статистических тестов невозможно.

хронической болью (табл. 8.4). Так, в группе с формированием хронической послеоперационной боли интенсивность боли в первые послеоперационные сутки была максимальной — 10 баллов по NRS, в группе пациентов, которых не беспокоила хроническая боль после ТЭПКС, интенсивность боли в первые послеоперационные сутки варьировала от 4 до 8 баллов по NRS. На третьи послеоперационные сутки боль у всех пациентов носила одинаковую среднюю интенсивность. При этом пациенты первой группы в большей степени демонстрировали в предоперационном периоде выраженность болевого синдрома по шкале МакГилла. Пороги боли и толерантность к боли были примерно одинаковыми у пациентов обеих групп. По шкале LANSS наблюдался примерно одинаковый балл в предоперационном периоде. Однако через 10 дней после операции при повторной оценке обнаружен несколько повышенный показатель: так, в группе без ХПБ было до операции 11 (5–15) баллов, стало 6 (5–12) по шкале нейропатической боли, а в группе с ХПБ этот показатель остался на исходном уровне и в среднем составил 14 баллов (указывает на наличие нейропатической боли). По остальным параметрам группы не различались (табл. 8.4). Не отмечалось различий между группами по шкале Ван Корфа, куда входит определение дней нетрудоспособности, социальной дезадаптации, а также по шкале WOMAC, где примерно одинаково пациенты обеих групп оценивали скованность, нарушение функции коленного сустава. Не отмечалось достоверной разницы между группами по шкале HADS (тревога и депрессия) — регистрировалось нормальное и пограничное психологическое состояние. Выявлена тенденция к нарастанию тревоги и депрессии в послеоперационном периоде при отсутствии разницы в PSS (Шкала воспринимаемого стресса). По шкале FSS (уровень усталости) общий балл менее 36 предполагает, что пациент не страдает от усталости. При оценке качества сна при поступлении регистрировался общий одинаковый балл 14, через 10 дней после поступления отмечается некоторое ухудшение (18 баллов), но в пределах нормальных значений (до 19 баллов — норма).

Таблица 8.4.

**Фенотипические и генотипические характеристики пациентов
с гемофилией, перенесших ТЭПКС**

Показатель	Пациенты без ХПБ, n = 18	Пациенты с ХПБ, n = 3
Возраст	37,5 (25–48)	37 (30–43)
Генотипы rs1799971, <i>OPRM1</i>	AA, AG	AA
Генотипы rs6746030, <i>SCN9A</i>	GG, GA	GG
Генотипы rs4818, <i>COMT</i>	CC, CG, GG	CC, CG, GG
Генотипы rs4680, <i>COMT</i>	AA, AG, GG	AA, AG, GG
Длительность операции (мин)	130 (90–205)	140 (115–145)
Расход опиоидов после операции (Морфин, мг)	20 (6,6–40)	20 (20–23,3)
Кровопотеря (мл)	375 (150–1150)	400 (300–500)
По дренажу кровопотеря за первые сутки после операции (мл)	425 (150–900)	510 (400–550)
Гемоглобин (г/л)	152 (121–200)	155 (149–159)
Лейкоциты (тыс./мкл)	7,15 (4–35)	6,1 (5,9–8,4)
Тромбоциты (тыс./мкл)	261,5 (148–877)	238 (224–300)
РН	7,39 (7,3–7,4)	7,4 (7,34–7,5)
Глюкоза (ммоль/л)	5,65 (5–9,4)	5,5 (5,2–6,1)
Лактат (ммоль/л)	1,55 (0,9–2,6)	1,7 (1,1–2,8)
NRS 1 сутки п/о (баллы)		
	5 (2–10)	9 (8–10)
	5 (1–9)	9 (8–10)
	5 (2–9)*	10 (10–10)*
NRS 2 сутки п/о (баллы)		
	5 (2–9)	8 (6–10)
	5 (2–7)	6,5 (6–7)
	4,5 (0–8)	5,5 (5–6)
	4,5 (2–7)*	7,5 (7–8)*
NRS 3 сутки п/о (баллы)		
	5 (1–10)	6 (6–6)
	4,5 (1–8)	5,5 (5–6)
	4 (1–8)	5,5 (5–6)
	3 (0–6)	5,5 (3–8)

Показатель	Пациенты без ХПБ, n = 18	Пациенты с ХПБ, n = 3
МакГилл (баллы)		
Сенсорная ИЧВД	9 (1–14)	1 (1–1)
Сенсорная РИБ	19 (1–36)	1,5 (1–2)
Аффективная ИЧВД	5 (1–6)*	1 (1–1)*
Аффективная РИБ	8,5 (1–13)	2 (1–3)
ИЧВД суммарный балл	13,5 (3–19)*	2 (2–2)*
РИБ суммарный балл	27,5 (4–44)*	3,5 (3–4)*
LANSS (баллы)	11 (0–21)	14,5 (10–19)
Ван Корф		
Интенсивность боли (баллы)	14,5 (4–21)	11,5 (11–12)
Дни нетрудоспособности (дни)	8,5 (3–180)	7,5 (5–10)
Социальная дезадаптация (баллы)	8,5 (4–20)	5 (0–10)
WOMAC		
Интенсивность боли (баллы)	6 (3–11)	8,5 (8–9)
Скованность (баллы)	4 (3–6)	4,5 (4–5)
Функция коленного сустава (баллы)	16,5 (9–46)	12 (5–19)
Физическое функционирование	45 (5–75)	57,5 (50–65)
Ролевое функционирование, обусловленное физ. состоянием	50 (0–100)	50 (0–100)
Интенсивность боли	45 (20–90)	51 (45–57)
Общее состояние здоровья	55 (25–80)	67,5 (55–80)
Жизненная активность	65 (20–80)	65 (55–75)
Социальное функционирование	75 (37–87)	75 (50–100)
Ролевое функционирование, обусловленное эмоциональным состоянием	100 (33–100)	33 (0–66)
Психическое здоровье	64 (36–84)	70 (64–76)
HADS		
Тревога (баллы)	6 (2–11)	5,5 (4–7)
Депрессия (баллы)	4,5 (0–13)	1,5 (1–2)
PSS		
Перенапряжение (баллы)	13 (11–21)	13 (10–16)
Противодействие стрессу (баллы)	7,5 (4–10)	6 (4–8)

Показатель	Пациенты без ХПБ, n = 18	Пациенты с ХПБ, n = 3
Шкала воспринимаемого стресса (баллы)	21,5 (16–31)	19 (14–24)
FSS (баллы)	31 (18–63)	31 (15–47)
Катастрофизация		
Постоянное размышление (баллы)	3,5 (0–7)	7 (2–12)
Преувеличение (баллы)	4,5 (0–9)	4 (1–7)
Безнадежность (баллы)	4 (0–18)	7 (4–10)
Качество сна (баллы)	14,5 (12–21)	15,5 (15–16)
Алгометрия		
Болевой порог	3,1 (1,8–4,5)	3 (2,5–3,5)
Болевая толерантность	3,75 (2,5–6,8)	3,8 (3,1–4,5)
LANSS через 10 дней после операции (баллы)	6 (2–16)	14 (11–17)
МакГилл через 10 дней после операции (баллы)		
Сенсорная ИЧВД	4 (1–13)	1,5 (1–2)
Сенсорная РИБ	11 (2–30)	2 (2–2)
Аффективная ИЧВД	2 (1–6)	1 (1–1)
Аффективная РИБ	3 (2–11)	2 (1–3)
ИЧВД суммарный балл	6 (2–19)	2,5 (2–3)
РИБ суммарный балл	13 (3–41)	4 (3–5)
HADS через 10 дней после операции		
Тревога (баллы)	6 (2–12)	10,5 (9–12)
Депрессия (баллы)	5 (0–9)	7 (4–10)
Качество сна через 10 дней после операции (баллы)	18,5 (14–21)	18,5 (18–19)

Примечания.

* $p < 0,05$, тест Манна — Уитни.

Значения приведены в виде медианы (минимальное — максимальное).

Сокращение: ХПБ — хроническая послеоперационная боль.

Данные доступной литературы подтверждают, что настоящее исследование является первым в отношении изучения фенотипических профилей больных гемофилией с различными генотипами полиморфизмов в генах *COMT*, *OPRM1* и *SCN9A*.

Основная предпосылка состояла в том, что гены могут вносить свой вклад в связанные с болью психосоциальные (например, настроение, сон и копирующее поведение) и психофизические (различные характеристики ощущения боли, болевой порог и толерантность к боли) характеристики, поэтому совокупность этих характеристик можно рассматривать в качестве средних болевых фенотипов в генетических исследованиях по боли.

Основная гипотеза настоящего исследования заключалась в том, что гены и психосоциальные факторы могут влиять на результаты операции независимо друг от друга, во взаимодействии и/или во взаимодействии с окружающей средой факторов (например, демографических и клинических). Для подтверждения этой гипотезы мы проводили генотипирование пациентов по ряду генов, которые по данным литературы могут быть ассоциированы с болью, а также сбор клинических данных, данных по боли (вопросники по боли и алгометрия-тест на чувствительность) и психосоциальных данных каждого пациента.

Гемофилическая артропатия — состояние, сопровождающееся хроническим болевым синдромом, значительно затрудняющим физическую активность, снижающим качество жизни. Для большинства больных гемофилией единственным методом лечения остается ТЭПКС. Последние исследования показывают, что только 70 % пациентов, перенесших ТЭПКС по поводу остеоартитов коленного сустава (пациенты без гемофилии), удовлетворены результатами операции (отмечают нормализацию функции сустава и уменьшение боли). Остальные 30 % пациентов по-прежнему ощущают боль, ограничивающую функцию сустава [28]. В доступной нам литературе подобных данных относительно больных гемофилией не найдено. Как показало настоящее исследование, хроническая боль после ТЭПКС зарегистрирована у 3 из 21 пациента (14 % случаев).

Известно, что у разных людей хирургические вмешательства могут вызывать боль неодинаковой интенсивности и пациентам может потребоваться разное количество обезболивающих средств [4, 5, 25]. Степень болевой чувствительности и потребность в анальгетиках может зависеть от социодемографических и генетических особенностей

пациента, его психоэмоционального статуса, продолжительности и особенностей исходного болевого синдрома, опыта предшествующих операций. В повседневной практике обеспечить пациентам адекватное послеоперационное обезболивание по требованию затруднительно в связи с неспособностью организовать почасовой мониторинг и документацию интенсивности боли, нехваткой кадров и недостаточной подготовкой персонала. При использовании превентивного мультимодального подхода результаты обезболивания значительно улучшаются, однако становится возможной ситуация, при которой пациент с низкой интенсивностью боли в плановом порядке получит анальгетики в стандартной назначенной суточной дозировке и подвергнет себя опасности испытать их побочные эффекты. Такие неблагоприятные явления могут значительно снижать качество жизни больных и их удовлетворенность послеоперационным обезболиванием, затруднять раннюю мобилизацию и увеличивать продолжительность и стоимость лечения. В свете изложенного выше, представляется перспективной задача прогнозирования интенсивности послеоперационной боли и потребности в анальгетиках с учетом индивидуальной болевой чувствительности пациента. Вероятно, это могло бы в дальнейшем помочь с отбором больных для оперативного лечения, а также с созданием дифференцированных протоколов периоперационного обезболивания, лечения и реабилитации. Например, у пациента с высокой чувствительностью к боли можно остановиться на консервативном пути лечения, а в случае неизбежности операции использовать более совершенные технологии обезболивания, в то время как у больного с низкой чувствительностью к боли применять менее агрессивные и простые методы послеоперационной аналгезии.

Исследования послеоперационной боли показывают, что определенные факторы риска коррелируют с болью. Последние исследования показали важность психосоциальных, психофизических и клинических факторов, влияющих на развитие хронического послеоперационного болевого синдрома (хроническая боль до операции, депрессия, высокий индекс массы тела, молодой возраст, женский пол, рентгенологические признаки тяжести остеоартрита) [28], однако объясняющих не все случаи «неадекватного» болевого синдрома.

В многочисленных исследованиях было показано, что на степень проявления болевых ощущений оказывают влияние ряд генов, контролирующих функции компонентов ноцицептивной сенсорной системы [6, 8, 10, 12, 14, 18, 20, 28]. Предположительно вклад генетических факторов в формирование болевой чувствительности составляет 25–50 % [35]. Было показано, что некоторые генетические варианты изменяют возникновение, передачу и обработку ноцицептивной информации или местную доступность активных анальгетиков и их фармакодинамический эффект. Каждый отдельно взятый генетический вариант оказывает умеренный эффект на восприятие боли, однако в совокупности они формируют разнообразие степени болевой чувствительности в мировой популяции [6]. Ассоциации с хронической послеоперационной болью и с различиями в потребности в опиоидах чаще всего отмечают для генов *COMT*, *OPRM1* и *SCN9A* [7–12].

Для кодирующего главный деградирующий фермент в метаболических путях катехоламинергических нейротрансмиттеров гена *COMT* чаще всего отмечали ассоциации между носительством минорных аллелей, интенсивностью боли и потребностью в опиоидах [7–12]. Наиболее известные полиморфизмы в этом гене — rs4680 и rs4818, причем в ряде работ отмечали их совместный вклад [7, 17, 19, 23]. Однако в данном исследовании статистически значимого влияния аллелей с. 1947G>A (rs4680) и с. 408C>G (rs4818) на испытываемую боль и потребность в анальгетиках выявлено не было. Тем не менее далеко не во всех работах ранее обнаруживали четкую взаимосвязь с данными полиморфизмами [19, 20, 23], возможно, ген *COMT* участвует в развитии не всех типов боли.

M-опиоидный рецептор (*OPRM1*) является основной мишенью для эндогенных и экзогенных опиоидов, поэтому функциональные полиморфизмы в кодирующем его гене могут обуславливать различную частоту, интенсивность или продолжительность хронической боли и реакцию на опиоиды [15, 16]. В частности, неоднократно было показано влияние на эти параметры, а особенно на увеличение интенсивности боли и потребности в опиоидах, минорного аллеля G SNP rs1799971 [37]. В настоящем исследовании у больных гемофилией статистически значимого влияния минорного аллеля G в гене *OPRM1* на расход

наркотических анальгетиков в периоперационном периоде и на показатели оценки боли по шкале NRS выявлено не было. Обращает на себя внимание, что носители этого аллеля имели тенденцию к более интенсивным болевым ощущениям по шкале МакГилла, у них был выше уровень перенапряжения, восприятия и противодействия стрессу и ниже уровень физического и психического здоровья, жизненной активности, возможности справляться со стрессом и качества сна.

Ген *SCN9A*, кодирующий альфа-субъединицы закрытого натриевого канала NaV1.7, отвечает за нарушения в восприятии боли у человека: редкие нонсенс мутации вызывают неспособность на протяжении всей жизни чувствовать боль (полная аналгезия), в то время как редкие активирующие мутации вызывают сильную боль. Таким образом, мутации в гене *SCN9A* связывают с синдромами как сниженного, так и повышенного восприятия боли [10]. В настоящем исследовании в группе с гетерозиготным генотипом в гене *SCN9A* (AG, rs6746030) наблюдались значительно меньшие показатели боли по шкале NRS в первые трое суток после операции при одинаковом расходе анальгетиков в периоперационном периоде. Ранее было показано, что полиморфизм rs6746030 в значительной степени ассоциирован с восприятием боли при ряде патологических состояний, а клинические и экспериментальные исследования подтвердили аддитивную модель эффекта, при которой наиболее сильную боль ощущают носители генотипа AA, а наиболее слабую — носители генотипа GG [10, 13]. Тем не менее в данной работе был отмечен абсолютно противоположный эффект, что требует в дальнейшем более тщательного изучения.

Не отмечалось статистически значимых отличий между потреблением наркотических анальгетиков в группах с различными генотипами при примерно одинаковой продолжительности операции и объеме кровопотери, однако при сходном расходе анальгетиков в периоперационном периоде больные демонстрировали разные показатели по шкалам боли. В связи с этим в периоперационном периоде необходимо детально учитывать оценки по шкалам боли и в зависимости от этого менять количество анальгетиков. В основном в этих случаях применялись ненаркотические анальгетики и адыюванты для усиления обезболивания, которые могли несущественно менять интенсивность боли.

Хронической болью, согласно определению Международной Ассоциации по изучению боли (IASP), считается болевое ощущение, которое продолжается сверх нормального периода заживления, как правило продолжительностью более 3–6 месяцев [38]. Одним из ее главных отличий от острой боли является то, что хроническая боль очень трудно поддается лечению. Хроническая боль оказывает серьезное влияние на качество жизни (настроение, повседневная активность, сон, когнитивные функции и общественная жизнь). В связи с этим очень важно выделить индивидуальные особенности пациентов, которые относятся к группе риска таких неблагоприятных последствий ТЭПКС.

В данном исследовании хроническая послеоперационная боль была зарегистрирована у 3 из 21 пациентов с гемофилией, перенесших ТЭПКС. При примерно одинаковом периоперационном расходе опиоидов боль в первые трое суток была интенсивнее в группе с хронической болью. Также в этой группе была выявлена тенденция к нарастанию тревоги и депрессии в послеоперационном периоде.

Ограничения исследования. Важно отметить ограниченность данного исследования: небольшая выборка и малое количество генов. Ограниченность выборки отчасти обусловлена тем, что гемофилия относится к редким врожденным нарушениям свертывания крови.

Тем не менее данное исследование является первым, которое направлено на определение взаимосвязи фенотипических и генотипических характеристик боли у пациентов с гемофилией. Вероятно, дальнейшие исследования позволят идентифицировать новые клинические и генетические факторы, связанные с риском тяжелой острой и хронической боли, что приведет к созданию индивидуальных схем лечения боли, развитию индивидуального подхода, уменьшит хроническую боль.

Несмотря на усилия по включению комплексных наборов психосоциальных, психофизических, генетических, клинических и демографических факторов, влияющих на восприятие боли, вполне возможно, что другие, нераспознанные факторы могут играть важную роль. В частности, исследование детерминант хронической боли после ТЭПКС является сложным из-за множества экологических и

личностных факторов, которые могут повлиять на развитие боли в течение многих месяцев.

Другое ограничение метода заключается в том, что у ряда пациентов может наблюдаться сочетанный дефицит нескольких факторов, и хотя он встречается крайне редко, для его диагностики и исключения таких пациентов из рассмотрения будет необходимо усложнить алгоритм обследования.

Заключение. Некоторые демографические, психологические и клинические факторы предсказывают развитие боли после ТЭПКС. Тем не менее полный спектр факторов риска в настоящее время неизвестен. Существует пробел знаний о генетических механизмах, лежащих в основе развития тяжелой послеоперационной и/или хронической боли после того, как выполнена стандартная хирургическая операция.

Подтверждается гипотеза о том, что на степень проявления болевых ощущений у больных гемофилией оказывают влияние ряд генов, контролирующих функции компонентов ноцицептивной сенсорной системы. Каждый отдельно взятый генетический вариант оказывает умеренный эффект на восприятие боли, однако в совокупности они формируют разнообразие степени болевой чувствительности в мировой популяции. Вероятно, определение генотипа *OPRM1* может дать больше информации о генетической предрасположенности к боли у больных гемофилией, чем генотипы *COMT* и *SCN9A*, и индуцировать дифференцированный подход к проведению анальгетической терапии. Изучение влияния функциональных полиморфизмов в генах *COMT*, *SCN9A* на формирование психофизиологического профиля боли требует проведения дополнительных исследований на значительно большей выборке пациентов. Кроме того, следует изучить влияние и других генов, так как в формировании разных типов боли могут участвовать разные генетические факторы.

По данным настоящего исследования хронический послеоперационный болевой синдром возникает у 14 % пациентов с гемофилией, перенесших ТЭПКС. Нейропатический компонент боли после операции и интенсивная боль в раннем послеоперационном периоде могут являться предикторами хронического послеоперационного болевого синдрома.

Список литературы

1. Roosendaal G., Lafeber F.P. Pathogenesis of haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2006; 12(3): 117–21.
2. Witkop M., Lambing A., Divine G., et al. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia* 2011; 18(3): 115–9.
3. Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P., et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia* 2013; 19(1): 47.
4. Левченко О.К., Шулутко Е.М., Зоренко В.Ю., Галстян Г.М. Особенности болевого синдрома у пациентов с гемофилией. *Терапевтический архив*. 2016; 88(7): 84–9.
5. Webster L.R., Belfer I. Pharmacogenetics and Personalized Medicine in Pain Management. *Clin Lab Med*. 2016; 36(3): 493–506.
6. Tremblay J., Hamet P. Genetics of pain, opioids, and opioid responsiveness. *Metabolism*. 2010; 59: 5–8.
7. Candiotti K.A., Yang Z., Buric D., et al. Catechol-O-Methyltransferase polymorphisms predict opioid consumption in postoperative pain. *Anesthesia & Analgesia*. 2014; 119(5): 1194–200.
8. Diatchenko L., Slade G.D., Nackley A.G., et al. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition. *Hum Mol Genet*. 2005; 14(1): 135–43.
9. Estacion M., Harty T.P., Choi J.S., et al. A sodium channel gene *SCN9A* polymorphism that increases nociceptor excitability. *Ann Neurol*. 2009; 66(6): 862–6.
10. Reimann F., Cox J.J., Belfer I., et al. Pain perception is altered by a nucleotide polymorphism in *SCN9A*. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2010; 107(11): 5148–53.
11. Sia A.T., Lim Y., Lim E.C., et al. Influence of mu-opioid receptor variant on morphine use and self-rated pain following abdominal hysterectomy. *J Pain*. 2013; 14(10): 1045–52.
12. Khalil H., Sereika S.M., Dai F., et al. *OPRM1* and *COMT* gene-gene interaction is associated with postoperative pain and opioid consumption after orthopedic trauma. *Biol Res Nurs*. 2017; 19(2): 170–9.

13. Duan G., Xiang G., Guo S., et al. Genotypic analysis of *SCN9A* for prediction of postoperative pain in female patients undergoing gynecological laparoscopic surgery. *Pain Physician*. 2016; 19(1): 151–62.
14. Oertel B.G., Kettner M., Scholich K., et al. A common human μ -opioid receptor genetic variant diminishes the receptor signaling efficacy in brain regions processing the sensory information of pain. *The Journal of Biological Chemistry* 2009; 284(10): 6530–5.
15. Shabalina S.A., Zaykin D.V., Gris P., et al. Expansion of the human mu-opioid receptor gene architecture: novel functional variants. *Hum Mol Genet*. 2009; 18(6): 1037–51.
16. Женило В.М., Махарин О.А. Влияние полиморфизма гена *oprm1* 118A/G на перцепцию боли и фармакодинамику наркотических анальгетиков. *Общая реаниматология*. 2014; 10(1): 58–67.
17. Hu B., Zhang X., Xu G., et al. Association between *COMT* polymorphism Val158Met and opioid consumption in patients with postoperative pain: a meta-analysis. *Neurosignals*. 2018; 26(1): 11–21.
18. Zubieta J.K., Heitzeg M.M., Smith Y.R., et al. *COMT* Val158Met genotype affects μ -opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science*. 2003; 299: 1240–3.
19. Lee P.J., Delaney P., Keogh J., et al. Catecholamine-o-methyltransferase polymorphisms are associated with postoperative pain intensity. *Clin J Pain*. 2011; 27(2): 93–101.
20. Kolesnikov Y., Gabovits B., Levin A., et al. Chronic pain after lower abdominal surgery: do catechol-O-methyl transferase/opioid receptor μ -1 polymorphisms contribute? *Mol Pain*. 2013; 8(9): 19.
21. Belfer I., Dai F., Kehlet H., et al. Association of functional variations in *COMT* and *GCH1* genes with postherniotomy pain and related impairment. *Pain*. 2015; 156(2): 273–9.
22. Thomazeau J., Rouquette A., Martinez V., et al. Predictive factors of chronic post-surgical pain at 6 months following knee replacement: influence of postoperative pain trajectory and genetics. *Pain Physician*. 2016; 19(5): 729–41.
23. Henker R.A., Lewis A., Dai F., et al. The associations between *OPRM1* and *COMT* genotypes and postoperative pain, opioid use, and opioid-induced sedation. *Biol Res Nurs*. 2013; 15(3): 309–17.

24. Зоренко В. Ю., Полянская Т. Ю., Карпов Е. Е. и др. Особенности эндопротезирования крупных суставов у больных гемофилией. *Гематология и трансфузиология*. 2014; 1: 44.
25. Hawker G.A., Badley E.M., Croxford R., et al. A population-based nested case-control study of the costs of hip and knee replacement surgery. *Med Care*. 2009; 47: 732–41.
26. Bourne R.B., Chesworth B.M., Davis A.M., et al. Patient satisfaction after total knee arthroplasty: Who is satisfied and who is not? *Clin Orthop Relat Res*. 2010; 468: 57–63.
27. Wylde V., Hewlett S., Learmonth I.D., Dieppe P. Persistent pain after joint replacement: Prevalence, sensory qualities, and postoperative determinants. *Pain*. 2011; 152(3): 566–72.
28. Belfer I., Greco C.M., Lokshin A., et al. The design and methods of genetic studies on acute and chronic postoperative pain in patients after total knee replacement. *Pain Med*. 2014; 15(9): 1590–1602.
29. Данилов А.Б. Диагностика нейропатической боли. *Manage pain*. 2018; 1: 49–51.
30. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(11): 240–52.
31. Thong I.S.K., Jensen M.P., Miró J., Tan G. The validity of pain intensity measures: what do the NRS, VAS, VRS, and FPS-R measure? *Scand J Pain*. 2018; 18(1): 99–107. DOI: 10.1515/sjpain-2018-0012
32. Генов П.Г., Смирнова О.В., Глушенко Н.С. и др. Использование прессорной альгометрии у больных перед плановыми хирургическими вмешательствами для прогнозирования интенсивности послеоперационной боли и количества потребленного морфина. *Анестезиология и реаниматология*. 2015; 1: 11–6.
33. Василенко А.М. Тензоалгометрия. *Боль и ее лечение*. 1997; 6: 8–13.
34. R Core Team (2019) R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL: <http://www.R-project.org/>

35. Meloto C.B., Benavides R., Lichtenwalter R.N., et al. Human pain genetics database: a resource dedicated to human pain genetics research. *Pain*. 2018; 159(4): 749–63.
36. Ip H.Y., Abrishami A., Peng P.W., et al. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review. *Anesthesiology*. 2009; 111(3): 657–77.
37. Song Z., Du B., Wang K., Shi X. Effects of *OPRM1*A118G polymorphism on epidural analgesia with fentanyl during labor: a meta-analysis. *Genet Test Mol Biomarkers*. 2013; 17(10): 743–9.
38. Merskey H., Bogduk N. *Classification of Chronic Pain*. 2nd Edition, IASP Task Force on Taxonomy. IASP Press, Seattle; 1994.

ОСОБЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

У большинства больных гемофилией вследствие артропатий на протяжении всей жизни персистирует выраженный болевой синдром. Гемартрозы у них, как правило, развиваются уже в детском возрасте, повторные кровотечения в тот же сустав способствуют разрушению нормальных тканей и развитию деформирующих артрозов [1]. На протяжении последних двух десятилетий появление рекомбинантных концентратов значительно повысило безопасность и доступность терапии, уменьшило частоту гемартрозов. Стало возможным хирургическое лечение гемофилических артропатий, что позволяет улучшить качество жизни пациентов [2]. Однако острая и хроническая боль у пациентов с гемофилией остается актуальной проблемой.

В 2014 г. в ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ выполнено исследование, целью которого являлось изучение распространенности, интенсивности, локализации, окраски боли в суставах у пациентов с гемофилией, ее влияния на повседневную жизнь, выявление нейропатического компонента боли при гемофилических артропатиях, а также изучение методов (медикаментозных и немедикаментозных), используемых для лечения боли у пациентов с гемофилией.

Настоящее исследование являлось проспективным, мультицентровым, одномоментным. Учитывая уже известные особенности болевого синдрома у пациентов с гемофилией, составлен опросник из 32 пунктов. Структура анкеты следующая:

- вводная часть, в которой пациенту подробно объясняется актуальность изучения боли и гарантируется анонимность;

- далее следуют 10 вопросов, посвященных общим сведениям о течении болезни, возможных вариантах медикаментозного и немедикаментозного лечения суставной боли;

- в следующем разделе приведены международные опросники: ВРІ (Brief pain inventory, краткий опросник по боли), посвященный тяжести боли и ее влиянию на повседневную жизнь, и Pain Detect, позволяющий выявить нейропатический компонент боли. ВРІ был разработан в США группой по изучению боли и рекомендован для применения ВОЗ. Опросник имеет цифровые оценочные шкалы (0 — полное отсутствие боли; 10 — наиболее выраженная боль) и позволяет оценить две очень важные стороны болевого синдрома: тяжесть боли и ее влияние на повседневную жизнь [3]. На ВРІ оценка боли от 1 до 4 баллов определяется как слабая боль или незначительное влияние на качество жизни, от 5 до 6 — умеренная и от 7 до 10 — сильная боль или, соответственно, значимое влияние на качество жизни. Опросник содержит четыре пункта, которые позволяют оценить изменчивость боли с течением времени: самая сильная боль за прошедшие 24 часа, самая слабая боль за прошедшие 24 часа, средний уровень боли, который испытывает пациент, и боль, которую испытывает больной во время анкетирования. Для того чтобы изучить, насколько боль мешает повседневной жизни, в анкету включены такие пункты, как общая активность, способность ходить, работа, настроение, удовольствие от жизни, отношения с другими людьми, сон. Изначально опросник ВРІ разработан для оценки онкологической боли, однако постепенно зарекомендовал себя как качественный инструмент, подходящий для измерения любой другой боли, в частности, боли, вызванной артропатиями. Среди дополнительных вопросов в ВРІ пациента просят указать локализацию боли и анальгетик, который он использует для облегчения боли, а также оценить степень уменьшения боли после приема анальгетиков в %. В настоящем исследовании использован международный опросник Pain Detect, ориентированный на выявление позитивных и негативных, а также спонтанных и вызванных симптомов нейропатической боли [4, 5].

Сбор данных проводился в течение 6 месяцев (с мая по октябрь 2014 г.) одновременно в ФГБУ «Гематологический научный

центр» МЗ РФ и в городском гематологическом центре Городской клинической больницы им. С.П. Боткина. Проведено анонимное анкетирование 136 пациентов с гемофилией А или В, 24 анкеты исключены в связи с неполным заполнением. Средний возраст опрошенных составил 25 лет (медиана — 29 лет, минимальный возраст — 20 лет, максимальный возраст — 67 лет). Большинство пациентов (83 %, n = 94) страдают тяжелой формой гемофилии А, остальные — гемофилией В. Из сопутствующих заболеваний: 68 % больных указали гепатит С, 9 % — гепатит В. О наличии патологии желудочно-кишечного тракта (язвенная болезнь желудка, гастрит) сообщили 10 % опрошенных. 11 % опрошенных отметили наличие кардиальной патологии (ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь). У 48 (43 %) пациентов с гемофилией 1–2 оперативных вмешательства на суставах в анамнезе, у 31 (28 %) — более 3. Острую боль, связанную с гемартрозами, испытывают 75 % (n = 83) больных гемофилией. Более трети опрошенных (39 %, n = 44) страдают от хронической боли в суставах. На вопрос «Как Вы успокаиваете боль?» 81 % (n = 91) ответили, что внутривенно вводят фактор свертывания, 75 % (n = 83) обеспечивают покой больной конечности, 29 % (n = 32) прикладывают лед, компрессию используют 16 % (n = 18). Некоторые пациенты указали, что для облегчения боли употребляют алкоголь (9 % (n = 10)), табакокурение (7 % (n = 8)), 2 % употребляют наркотические запрещенные препараты. Все опрошенные используют анальгетические препараты. 51 % (n = 57) больных гемофилией принимают нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП): неселективные — 38 % (n = 43), селективные — 13 % (n = 14). На втором месте — кодеинсодержащие препараты (28 % (n = 31)), далее по частоте использования — трамадол (9 % (n = 10)). Парацетамол принимают 13 % (n = 14) пациентов. Обращает на себя внимание частый прием обезболивающих: 60 % опрошенных регулярно используют анальгетики. Из них: 11 % — каждый день, 49 % — каждую неделю. Большинство больных, 74 % (n = 83), отметили, что лечением боли (назначением препаратов) занимались самостоятельно. Обезболивающие препараты назначались гема-

тологом 31 % (n = 35) пациентов, участковым терапевтом — 4 % (n = 4). Никто из опрошенных не указал, что их лечением занималась служба боли. Почти половина опрошенных — 44 % (n = 49) заявили, что недовольны результатами лечения боли.

Анализ проведенного исследования показал, что все опрошенные пациенты страдают от артропатической боли разной степени тяжести. Распределение по частоте локализации боли: 65 % (n = 75) — коленный сустав, 53 % (n = 61) — голеностопный, 34 % (n = 39) — локтевой, 17 % (n = 10) — тазобедренный сустав.

Средняя тяжесть боли у пациентов с гемофилией по опроснику ВРІ составила 3,4 балла. 24 % (n = 27) указали, что самая худшая боль за 24 часа составила 4 балла (по 10-балльной шкале), 14 % (n = 16) — 3 балла, 11 % (n = 13) — 5 баллов. Около 23 % (n = 26) сообщили, что боль была сильной и достигала 7–8 баллов из 10. Только 32 % (n = 36) опрошенных отмечали промежутки времени за последние 24 часа, когда боль не беспокоила вообще; 55 % (n = 62) оценили наименьшую боль в 1–4 балла.

Боль значительно затрудняет общую активность у 75 % больных гемофилией. Более 77 % опрошенных указали, что боль существенно затрудняет ходьбу. Около 74 % сообщили, что теряют работоспособность, когда возникает боль.

Отмечают ухудшение настроения, подавленность при ощущении боли 69 % больных гемофилией. «Боль негативно влияет на взаимоотношения с другими людьми», — указали 66 % опрошенных. Имеют нарушения сна из-за боли 55 % больных гемофилией (рис. 9.1).

Среди других симптомов, сопутствующих боли в суставах у пациентов с гемофилией: усталость — 33 % (n = 38), слабость — 20 % (n = 23), потливость — 14 % (n = 16), головная боль — 11 % (n = 13), снижение аппетита — 10 % (n = 11).

На вопрос «Насколько боль способен снять используемый Вами анальгетик?» лишь 10 % (n = 12) ответили, что полностью. Более 28 % (n = 31) сообщили, что боль не уменьшается даже наполовину.

Установлено, что у 23 % (n = 25) высока вероятность нейропатического компонента боли и 8 % (n = 9) больных гемофилией имеют выраженный нейропатический компонент боли.

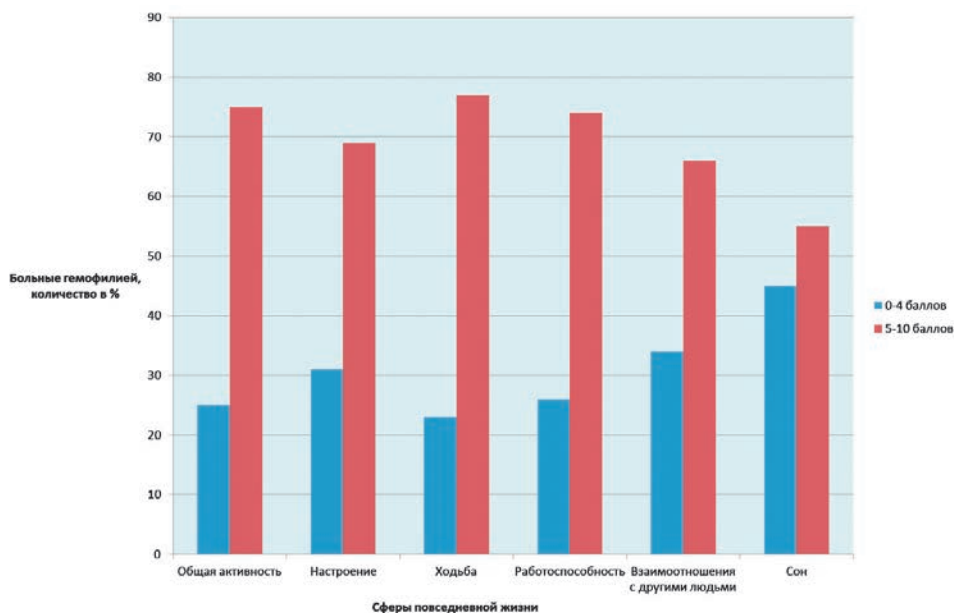


Рис. 9.1. Влияние боли на повседневную жизнь у пациентов с гемофилией по данным опросника ВРІ. Слабое влияние на повседневную жизнь боли (ответы от 0 до 4 баллов) — синим цветом; умеренное и сильное влияние боли на качество жизни (ответы от 5 до 10 баллов) — красным цветом

При изучении окраски боли наиболее часто используемые характеристики боли были следующие: ноющая 63 % (n = 74), изнуряющая 19 % (n = 22), резкая 19 % (n = 22), утомляющая 23 % (n = 26), стреляющая 11 % (n = 12), пронизывающая 11 % (n = 12).

Характеристика боли у пациентов с гемофилией

Резюмируя вышеописанное, особого внимания заслуживает следующее:

Треть (33 %) больных гемофилией, согласно опроснику ВРІ, оценили боль, которую они испытывали за 24 часа, как боль выраженной интенсивности, т.е. более 5–8 баллов. Эти данные сопоставимы с результатами тестирования онкологических больных [5]. При этом только 32 % опрошенных указали, что ощущали промежутки времени без боли за последние сутки. Наиболее частые прилагательные, которыми больные гемофилией описывают свою боль: ноющая, изнурительная,

резкая, утомляющая, стреляющая, пронизывающая. Данная окраска боли подтверждает вероятное наличие нейропатического компонента.

Медикаментозные и немедикаментозные методы, используемые больными гемофилией для лечения боли

Согласно исследованию боли у пациентов с гемофилией, опубликованному в 2012 г. в США, при опросе 764 больных установлено, что, несмотря на проводимые с ними образовательные мероприятия, лишь 81 % пациентов ответили, что вводят недостающий фактор свертывания крови при возникновении острой боли. Национальным фондом гемофилии США разработан и внедрен в систему государственного образования алгоритм действий по борьбе с болью и кровоизлияниями в суставы для пациентов с гемофилией, который называется «Делай пять» («Do the five») [6]. В алгоритм входит незамедлительное введение «дефицитного» фактора свертывания крови и так называемые компоненты комплекса RICE: покой (rest), холод (ice), сдавление (compression), возвышенное положение (elevation). В США более 80 % больных гемофилией используют данный алгоритм. В России, по результатам проведенного нами анкетирования, для облегчения боли 75 % пациентов используют покой, 29 % — холод и только 16 % — сдавление. Сравнивая результаты опросов больных гемофилией в России и США [6], необходимо отметить, что при общем сходстве способов лечения в России наиболее часто применяют НПВП, в США — парацетамол. Частота использования наркотических анальгетиков в России меньше, чем в США (табл. 9.1). Вероятной причиной этих различий является бóльшая обращаемость к специалистам по вопросу лечения боли в США, нежели в России (табл. 9.2).

Учитывая высокую частоту заболеваемости гепатитом у больных гемофилией и гепатотоксичность парацетамола [7], его применение возможно лишь кратковременно, под контролем функциональных показателей печени. Исследованиями, проведенными в ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ в 2014 г., установлено, что применение парацетамола в его максимальной суточной дозе у пациентов с гемофилией в первые сутки после оперативных вмеша-

тельств значительно улучшает послеоперационное обезболивание и не сопровождается побочными эффектами [8].

Таблица 9.1.

Способы лечения острой боли пациентами с гемофилией по данным опросов в России и США [6]

Способы лечения	Россия (данные настоящего исследования)	США (Witkop M., Lambing A. et al., 2011)
Введение дефицитного фактора свертывания крови	81%	84%
Покой, отдых	75%	81%
Лед	29%	78%
Компрессия, сдавление	16%	65%
Алкоголь	9%	13%
Запрещенные препараты	2%	8%
Наркотические анальгетики	37%	55%
НПВП	51%	36%

Таблица 9.2.

Количество обращений к специалистам и самостоятельного лечения боли среди пациентов с гемофилией в России и США [6]

	Россия (данные настоящего исследования)	США (Witkop M., Lambing A. et al., 2011)
Гематолог	31%	59%
Терапевт	4%	31%
Служба боли	0%	7%
Самостоятельно	74%	0%

Несмотря на высокий риск кровотечений у пациентов с гемофилией, и в России (51 %), и в США (36 %) часто используются НПВП. Мировая Федерация гемофилии (World Hemophilia Federation) рекомендует использовать селективные НПВП (ингибиторы ЦОГ-2) вместо более распространенных неселективных НПВП с целью снижения геморрагических осложнений и гастропатий [9, 10]. По данным настоящего исследования, 13 % больных гемофилией

используют селективные НПВП — коксибы. Однако, по данным некоторых исследований [11], даже у пациентов, не страдающих нарушениями свертывания крови, неселективные НПВП способны вызывать повышенную кровоточивость.

Качество жизни пациентов с гемофилией

Согласно проведенному исследованию, бóльшая часть больных гемофилией имеет стойкое снижение качества жизни, боль негативно сказывается на всех сферах жизни (повседневная активность, работоспособность, настроение, сон). Почти половина опрошенных (44 %) заявили, что недовольны результатами лечения боли. Данные о столь часто неконтролируемой боли вызывают обеспокоенность и отражают отсутствие специализированной службы боли. Вызывает волнение, что по данным настоящего исследования, в России 74 % больных гемофилией лечат боль самостоятельно.

Таким образом, боль у пациентов с гемофилией является очень частым явлением, неблагоприятно влияющим на психофизическое состояние и качество жизни. Как показало проведенное исследование, образовательный уровень больных гемофилией в отношении лечения боли очень низок, при этом бóльшая часть пациентов занимается самолечением. Необходима дальнейшая разработка медикаментозных и немедикаментозных методов лечения боли у пациентов с гемофилией, проведение образовательных мероприятий.

Список литературы

1. Berntorp E., Shapiro A.D. Modern haemophilia care. *Lancet*. 2011; 379: 1447–56.
2. Rodriguez-Merchan E.C. Special features of total knee replacement in hemophilia. *Expert Rev Hematol*. 2013; 6(6): 637–41.
3. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent

- and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(11): 140–51.
4. Ван Роенн Дж. Х., Пэйс Дж.А., Преодер М.И. Диагностика и лечение боли. М.: БИНОМ; 2012. 496 с.
 5. Badia X., Muriel C., Gracia A., et al. Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain. *Med Clin (Barc)*. 2003; 110(1): 51–9.
 6. Witkop M., Lambing A., Divine G., et al. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2011; 18(3): 115–9.
 7. Grady J.G. Broadening the view of acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology*. 2005; 41: 1151–4.
 8. Шулутко Е.М., Левченко О.К., Городецкий В.М. и др. Обезболивание больных гемофилией при ортопедических операциях. *Терапевтический архив*. 2014; 86(5): 56–61.
 9. Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P., et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19(1): 1–47.
 10. Rattray B., Nugent D.J., Young G. Rofecoxib as adjunctive therapy for haemophilic arthropathy. *Haemophilia*. 2005; 11(3): 140–4.
 11. Dirkmann D., Groeben H., Farhan H., et al. Effects of parecoxib on analgesia benefit and blood loss following open prostatectomy: a multicentre randomized trial. *BMC Anesthesiol*. 2015; 9(15): 31.

НЕЙРОПАТИЧЕСКАЯ БОЛЬ У ПАЦИЕНТОВ С ВРОЖДЕННОЙ ГИПОКОАГУЛЯЦИЕЙ

Большинство больных гемофилией, поступая в клинику для проведения тотального эндопротезирования крупных суставов, уже имеют хронический болевой синдром различной интенсивности [1]. Последующая операция высокой травматичности способствует усилению боли в раннем послеоперационном периоде, что трудно купируется стандартными схемами анальгетической терапии [2]. В данном случае имеются основания полагать, что причиной тяжелого болевого синдрома может оказаться сочетание ноцицептивного и нейропатического компонентов. В настоящей главе представлено исследование, направленное на выявление и изучение распространенности нейропатической боли (НБ) у пациентов с гемофилией А или В.

В 2014 г. в ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ и гематологическом центре Городской клинической больницы им. С.П. Боткина Департамента здравоохранения Москвы проведен письменный опрос (анкетирование) с помощью опросников Pain Detect и VPI. В исследование вошло 109 больных гемофилией А или В. Средний возраст опрошенных составил 25 лет (59 %, n = 67) (медиана — 29 лет, минимальный возраст — 20 лет, максимальный возраст — 67 лет). Тяжелая форма гемофилии А у 83 % (n = 94) пациентов.

С целью проведения анализа полученных данных пациенты разделены на две группы. В первую группу вошли 75 пациентов, не имеющих признаков НБ по данным опросника Pain Detect (0–11 баллов). Вторую группу составили 34 пациента с признаками НБ (от 11 до 38 баллов). По данным опросника Pain Detect, у пациентов второй группы вероятная

НБ (от 11 до 18 баллов) отмечалась у 23 %, а высоко вероятная (от 19 до 38 баллов) у 8 % больных гемофилией. Таким образом, 31 % больных гемофилией, прошедших скрининговую диагностику с помощью опросника Pain Detect (имеющего чувствительность 85 %), имели признаки НБ.

При изучении особенностей болевого синдрома у пациентов с гемофилией на основании опросника Pain Detect удалось выявить, что характер боли различен в двух группах. Во второй группе для половины пациентов (48 %) типична постоянная боль в виде приступов, сопровождающихся болевыми ощущениями в промежутках между ними. Данный тип боли характерен для нейропатической. В первой группе большинство — 61 % указали, что боль имеет характер непрерывной, немного меняющейся по интенсивности боли. Последний тип боли наиболее характерен для хронической, ноцицептивной боли.

Дескрипторы у пациентов с гемофилией второй группы: боль как удар током (85 %), покалывание (48 %), онемение (42 %), ощущение жжения (45 %). Несколько реже были отмечены: болезненное ощущение холода (33 %), болезненное ощущение при соприкосновении с одеждой (27 %). Наличие этих характеристик боли свидетельствует о нейропатическом компоненте боли при гемофилической артропатии.

Достаточно частым и ярким дескриптором НБ является иррадиация боли в другие области. Удалось установить, что у 58 % больных гемофилией с нейропатическим компонентом боли возникает иррадиация боли в другие области.

Обращают на себя внимание возрастные группы: пациенты, имеющие НБ, старше (63 % пациентов с НБ старше 35 лет). В группе пациентов с НБ отмечалась бóльшая частота оперативных вмешательств: треть пациентов имеют в анамнезе более трех оперативных вмешательств на крупных суставах.

При сравнении результатов исследования VPI и Pain Detect было выявлено, что у пациентов с высокой вероятностью НБ (от 18 до 38 баллов по Pain Detect) отмечается более интенсивный болевой синдром и снижение качества жизни, в том числе нарушение сна.

Обращает на себя внимание низкая эффективность анальгетических препаратов — больше половины пациентов с НБ заявили, что обезболивающее не снимает боль даже наполовину. 74 % самостоятельно подбирали обезболивающие. Среди анальгетиков пациенты не использовали препараты первой линии для лечения НБ боли (антидепрессанты, антиконвульсанты).

По данным Европейских эпидемиологических исследований, распространенность НБ в популяции составляет 6–8 % [3]. Эпидемиологическое исследование, проведенное в России, выявило наличие НБ, по данным опросников, у 17 % пациентов, обратившихся к врачу-неврологу [5]. Изучение НБ среди больных гемофилией до настоящего времени не проводилось. В данном исследовании высоко вероятная распространенность НБ по данным опросника Pain Detect регистрировалась у 8 % больных гемофилией, еще у 23 % — подозрение на наличие НБ.

Выявлен ряд факторов, которые должны подводить врача к мысли о наличии НБ у пациента с гемофилией:

- интенсивная боль и иррадиация боли в другие области;
- специфические характеристики боли (удар током, покалывание, онемение, ощущение жжения, болезненное ощущение холода, ощущение боли при легком нажатии);
- приступообразное течение боли;
- нарушение сна;
- большое количество оперативных вмешательств в анамнезе;
- старшая возрастная группа;
- отсутствие эффективности от стандартной анальгетической терапии.

В настоящее время концепция о том, что повреждение периферических тканей является единственной причиной боли при гемофилии [6, 7], выглядит слишком упрощенной. Хроническая боль у пациентов с гемофилией не имеет защитной функции, ее интенсивность и качество не связаны со степенью тканевого повреждения [1]. Установлено, что оба вида хронической боли (ноцицептивная и нейропатическая) являются результатом изменения функционального состояния периферической и центральной нервной системы. Четкого

разделения на ноцицептивную и нейропатическую боль не существует, накоплены факты о перекрывании двух типов боли [7].

Проведенное клиническое исследование продемонстрировало наличие смешанного характера боли у пациентов с гемофилической артропатией. Выявление и определение нейропатического компонента в хроническом болевом синдроме у пациентов с гемофилией имеет важное практическое значение, так как открывает новые возможности подхода к лечению болевого синдрома при гемофилических артропатиях. По данным рекомендаций Европейского общества неврологов (EFNS) по НБ препаратами выбора при НБ являются антиконвульсанты (прегабалин, габапентин) и антидепрессанты (амитриптилин и др.) [8, 9]. Учитывая результаты настоящего исследования, при лечении тяжелого болевого синдрома с нейропатическим компонентом у больных гемофилией необходимо рассматривать возможность проведения специфической терапии, в том числе периоперационно.

Таким образом, существует высокая вероятность развития нейропатического компонента боли у пациентов с гемофилией, на что необходимо обращать внимание при диагностике и назначении схем обезболивания. Целесообразна разработка медикаментозных методов лечения боли у больных гемофилией, внедрение в стандартные схемы анальгетической терапии препаратов, направленных на купирование нейропатического компонента боли. Возможно, назначение таких препаратов позволит снизить тяжесть и распространенность боли у пациентов с гемофилией.

Список литературы

1. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиамед; 2006. 215 с.
2. Шулутко Е.М., Левченко О.К., Городецкий В.М., Гемдзян Э.Г., Коняшина Н.И., Кречетова А.В. Обезболивание больных гемофилией при ортопедических операциях. Терапевтический архив. 2014; 86(5): 56–61.
3. Freynhagen R., Baron R., Gockel U., Tolle T. Pain DETECT: a new screening questionnaire to detect neuropathic components in patients with back pain. Curr Med Res Opin. 2006; 22(10): 1911–20.

4. Badia X., Muriel C., Gracia A.б et al. Validation of the Spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain. *Med Clin (Barc)*. 2003; 120(2): 52–9.
5. Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Данилов А.Б. и др. Результаты Российского эпидемиологического исследования распространенности нейропатической боли, ее причины и характеристики в популяции амбулаторных больных, обратившихся к врачу неврологу. *Боль*. 2008; 3(20): 24–32.
6. Holstein K., Klamroth R., Richards M., et al. Pain management in patients with haemophilia: a European survey. *Haemophilia*. 2011; 18: 743–51.
7. Volay H., Moscowitz A. Mechanisms of pain modulation in chronic syndromes. *Neurology*. 2001; 59(5): 1–7.
8. Данилов А.Б., Давыдов О.С. *Нейропатическая боль*. М.: БОРГЕС; 2007. 198 с.
9. Attal N., Cruccu G., Haanpaa M., et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain. *European Journal of Neurology*. 2006; 13: 1153–69.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОСТРОЙ И ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ГЕМОФИЛИЕЙ

У большинства пациентов, страдающих гемофилией, тяжелый болевой синдром существует на протяжении всей жизни вследствие артропатий. Вынужденное применение различных анальгетических препаратов у этой категории больных приводит к осложнениям [1].

Острая боль у пациентов с гемофилией является одним из проявлений гемартрозов. Патогенетическое лечение такой боли — незамедлительное введение препарата фактора VIII или IX и остановка кровотечения [2]. Повторные кровотечения в тот же сустав способствуют разрушению нормальных тканей и развитию деформирующих артрозов. Благодаря разработке препаратов VIII и IX факторов появилась возможность проводить эндопротезирование крупных суставов, существенно улучшая качество жизни этих больных [3]. Данные вмешательства относятся к операциям с высокой травматичностью, требующим дренирования раны, что также способствует поддержанию боли.

Остается актуальной и нерешенной проблема лечения острой боли у больных гемофилией периоперационно. Учитывая ограничения в использовании обезболивающих препаратов, связанных с отрицательным воздействием на гемостаз, более чем 75 % пациентов, перенесших операцию, страдают от острой боли [4]. Боль негативно влияет на течение болезни, послеоперационного периода и, при неадекватном лечении, может переходить в хроническую форму. Хронизация боли ухудшает качество жизни человека, затрудняет реабилитацию и увеличивает продолжительность пребывания в стационаре, повышая экономические затраты.

По результатам крупного исследования в США, в которое вошли 764 больных гемофилией А или В, 39 % участников сообщили, что испытывают боль, плохо поддающуюся терапии. Интенсивность боли оценивалась по десятибалльной визуально-аналоговой шкале. Средняя оценка острой боли, вызванной кровотечением в крупные суставы, — 6 баллов; средняя оценка хронической боли — 4 балла. При оценке характера боли наиболее часто встречались следующие определения: пульсирующая, изводящая, мучительная, резкая, легко возникающая при прикосновении. При опросе выяснилось, что пациенты используют остановку кровотечения с помощью препарата фактора свертывания крови VIII или IX и стратегию облегчения боли RICE (отдых (relax), лед (ice), компрессия, возвышенное положение конечности (exalted position)). Компоненты RICE не всегда применяются одновременно. Среди наиболее часто используемых лекарственных средств применяли: короткого действия опиоиды (острая боль — 55 %, хроническая боль — 48 %) и ацетаминофен (53 и 46 % соответственно). Более трети участников использовали наркотические анальгетики по рекомендации врача [5]. Даже непродолжительное введение опиоидов короткого действия может сопровождаться развитием острой толерантности со снижением анальгетического эффекта и повышением требуемых доз. Установлено, что опиоиды активируют не только антиноцицептивную, но и проноцицептивную системы, т.е. на начальном этапе опиоиды оказывают анальгетический эффект, который сменяется формированием отсроченной гипералгезии [6].

Несмотря на большую численность опиоид-толерантных пациентов в мире, в том числе среди пациентов с гемофилией, крупных исследований и рекомендаций по анестезиологическому пособию в настоящее время нет. Общие рекомендации по периоперационному ведению опиоид-толерантных пациентов (в том числе больных, длительно воздерживающихся от применения наркотических препаратов) сводятся к следующему: применение ненаркотических анальгетиков, регионарных методов анестезии, адекватная премедикация с целью снятия предоперационного стресса, полноценная обезболивающая терапия для предупреждения рецидивов наркомании [7].

Учитывая значимое нарушение гемостаза и быстрый расход вводимого препарата VIII или IX фактора свертывания крови, использование ряда анальгезирующих препаратов, а также регионарных методов обезболивания является весьма рискованным и неоправданным с точки зрения развития серьезных осложнений. Применение спинально-эпидуральной анестезии влечет за собой высокий риск возникновения эпидуральных гематом, в связи с чем оперативные вмешательства у больных гемофилией безопаснее проводить в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии. Отрицательной стороной этого метода является ятрогенная гипералгезия, индуцированная применением опиоидных анальгетиков короткого действия (фентанил, ремифентанил), развитие острой толерантности к опиоидам (повышение интенсивности послеоперационной боли, увеличение потребности в опиоидах). Данное явление основано на центральной сенситизации, когда происходит усиленное высвобождение глутамата из пресинаптических терминалей, в результате чего снижается анальгетический эффект опиоидов. Глутамат играет одну из ключевых ролей в механизмах передачи ноцицептивной информации на спинальном уровне. NMDA-рецепторы представляют собой основной тип глутаматовых рецепторов спинного мозга. Опиоиды короткого действия могут оказывать прямое активирующее действие на NMDA-рецепторы. С целью предупреждения развития острой толерантности к опиоидам рекомендовано совместное с опиоидами использование препаратов, предотвращающих активацию NMDA-рецепторов (кетамин, нефопам) [8].

Все большее количество исследований демонстрирует опиоид-сберегающий эффект и хорошие анальгетические свойства габапентина [9]. Препарат впервые применен в 1993 г. как антиконвульсант, позже, в 2002 г. J. Dirks опубликовал данные исследования, свидетельствующие о таких свойствах габапентина, как предотвращение острой толерантности к опиоидам и снижение уже развившейся толерантности. Антигипералгезивный эффект обусловлен снижением глутаминергической передачи на уровне спинного мозга и подавлением активности потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов, что в совокупности снижает синаптическую передачу. Использование данного препарата в пери-

операционном периоде может быть затруднено в связи с отсутствием внутривенных форм.

Применение НПВП традиционно считается нежелательным у пациентов с гемофилией в связи с долгосрочным снижением агрегации тромбоцитов, повреждением слизистой желудка. Последнее является немаловажным, т.к. хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки являются второй по частоте встречаемости патологией у больных гемофилией [10]. Несмотря на риск кровотечения у этой категории пациентов, НПВП продолжают использоваться при острой и хронической боли [11]. Опубликованы данные исследований, в которых при длительном использовании ибупрофена у больных с гемофилической артропатией не обнаружено увеличения длительности кровотечения и нарастания геморрагического синдрома [12]. При этом Всемирная федерация гемофилии (WFH) рекомендует избегать применения неселективных НПВП у больных гемофилией во время кровотечения (в том числе во время операций), подчеркивая, что наиболее предпочтительными из НПВП являются ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), обладающие противовоспалительным и болеутоляющим свойствами, но не оказывающие влияния на функцию тромбоцитов в отличие от других НПВП. Основными побочными эффектами при применении ингибиторов ЦОГ-2 (коксибов) являются кардиоваскулярные осложнения. При назначении этих препаратов должны учитываться сопутствующие заболевания (ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, сахарный диабет). Имеются данные об эффективном применении специфических (высокоселективных) ингибиторов ЦОГ-2 (коксибы) у пациентов с гемофилической артропатией [13]. Американское исследование оценки целекоксиба в качестве дополнительной анальгетической терапии при гемофилии включало 12 пациентов с хронической болью в возрасте от 9 до 54 лет, которые получали целекоксиб в течение 14 дней. В 10 случаях отмечался существенный обезболивающий эффект. Никаких серьезных побочных эффектов не наблюдалось [14].

В соответствии с рекомендациями по ведению пациентов с гемофилией [15], лечение острой боли после ортопедических операций,

выполняемых с целью лечения тяжелых артропатий, сводится к следующему: адекватное введение препаратов VIII или IX фактора свертывания крови и назначение селективных НПВП.

Всемирная федерация гемофилии допускает к применению препараты из группы НПВП центрального действия (парацетамол). Парацетамол блокирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 преимущественно в ЦНС, воздействуя на центры боли и терморегуляции. В воспаленных тканях клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ, что объясняет практически полное отсутствие противовоспалительного эффекта. Предполагают также, что препарат селективно блокирует ЦОГ-3, которая находится только в ЦНС. Этим объясняется выраженный анальгетический и жаропонижающий эффект, отсутствие противовоспалительного действия и отрицательного влияния на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Одним из серьезных побочных эффектов парацетамола является гепатотоксичность [16]. В исследовании из Великобритании от 2008 года [17] показано, что применение парацетамола у пациентов с гемофилией, страдающих гепатитом С, алкоголизмом, может приводить к печеночной недостаточности. Фармакодинамика парацетамола представляет собой сложный процесс. Около 97 % препарата метаболизируется в печени: 80 % вступает в реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатами с образованием неактивных метаболитов (глюкуронида и сульфата парацетамола), 17 % подвергается гидроксилированию с образованием восьми активных метаболитов, которые конъюгируют с глутатионом, превращаясь в неактивные метаболиты. При недостатке глутатиона эти метаболиты могут блокировать ферментные системы гепатоцитов и вызывать их некроз. В метаболизме препарата также участвует изофермент CYP2E1. Окисление с участием CYP2E1 приводит к продукции промежуточного метаболита N-acetyl-p-benzo-quinoneimine (NAP-QI), который соединяется с глутатион-S-трансферазой и выводится из организма с мочой. В терапевтических дозах около 4 % парацетамола метаболизируется этим путем, но в больших дозах возникает токсичность, связанная с избыточной продукцией NAP-QI и истощением запасов глутатиона. Образование фермента CYP2E1 такими веществами, как этанол при хроническом алкоголизме, ацетон

при голодании, противоэпилептическими и противотуберкулезными препаратами, может приводить к нарастанию концентрации NAP-QI [18], что создает высокий риск развития токсичности даже в терапевтических дозах. Частота гепатотоксичности парацетамола в терапевтических дозах до сих пор неизвестна и остается предметом дискуссий. Истощение глутатиона также описано при гепатитах и ВИЧ-инфекции [19]. Фармакокинетика парацетамола зависит еще и от индивидуальных и этнических особенностей пациента. Наиболее высок риск токсичности при совокупности нескольких факторов. Ретроспективное исследование, включающее 1039 пациентов (без гемофилии и вирусных гепатитов) [20], регулярно получавших парацетамол по поводу боли, обусловленной остеоартритом, выявило увеличение активности печеночных ферментов в первые дни лечения у 17 % пациентов. В 93% случаев при продолжении терапии парацетамолом наблюдалась нормализация активности печеночных ферментов. Таким образом, учитывая высокую частоту гепатита (89%) среди больных с гемофилией, при использовании парацетамола должны соблюдаться дозы и сроки применения, контролироваться функция печени [21].

Перспективным в качестве периперационного обезболивания у больных гемофилией представляется использование неопиоидного анальгетика нефопама. Препарат известен с 1970 г. сначала как антидепрессант, затем как мощный ненаркотический анальгетик центрального действия. Нефопам подавляет обратный синапсомальный захват серотонина, дофамина и норадреналина, усиливая, таким образом, нисходящие тормозные серотонинергические и норадренергические влияния. Нефопам также модулирует глутаминергическую передачу через модуляцию кальциевых и натриевых ионных каналов, подавляя активность NMDA-рецепторов. При раннем назначении в периперационном периоде (рекомендуется интраперационное введение первой дозы) нефопам обладает 30–40 % опиоидсберегающим эффектом, что позволяет проводить профилактику острой толерантности к опиоидам [22]. В 2003 г. В. DuManoir и соавт. [23] исследовали преимущества применения нефопама у пациентов, перенесших операции тотального эндопротезирования

тазобедренного сустава: при использовании 80 мг/сут нефопама количество морфина было достоверно ниже в группе нефопама в сравнении с теми, кто получал плацебо ($21,2 \pm 15,3$ и $27,3 \pm 19,2$ мг соответственно). Морфинсберегающий эффект оценен в 22 %. Показана эффективность комбинации нефопама и НПВП [24]. Преимущество этого метода состоит в использовании небольших доз обоих препаратов, что позволяет снизить риск их побочных эффектов. Комбинация препаратов центрального действия нефопам + морфин или нефопам + трамадол обладает аддитивным обезболивающим эффектом. В отличие от неселективных НПВП нефопам не вызывает дезагрегации тромбоцитов и не воздействует на слизистую желудка, что очень важно при использовании у больных гемофилией. Одним из частых побочных действий, ограничивающих применение нефопама, является тахикардия, нарушения ритма.

Полностью отказались от использования в гематологии производного пиразолона — метамизола (анальгин). Последний способен угнетать кроветворение: может вызывать агранулоцитоз, что объясняется образованием антител к гранулоцитам, связывающим пиразолон, при повторном введении препарата [1, 2, 4].

Необходимо отметить, что единственным парентеральным путем введения любых препаратов, в том числе анальгетиков, у больных с тяжелыми гипокоагуляционными нарушениями является внутривенный. Внутримышечное введение у пациентов с гемофилиями чревато развитием серьезных гематом, а в условиях иммунодефицита — инфекционными осложнениями [5].

Таким образом, обезболивание пациентов с гемофилией представляется актуальной, сложной и нерешенной проблемой. Обзор эффективности и безопасности применения современных анальгетиков представлен в таблице 11.1. Учитывая высокий риск осложнений при использовании регионарных методов обезболивания, золотым стандартом периоперационного обезболивания у данной категории больных представляется мультимодальная анальгезия, т.е. одновременное назначение нескольких препаратов с различными механизмами действия с целью достижения максимального анальгетического эффекта.

**Обзор эффективности и безопасности применения
современных анальгетиков**

Фармакологическая группа	Препарат	Обезболивающий эффект	Влияние на гемостаз	Частые побочные эффекты
Опиоидные анальгетики	Фентанил, ремифентанил, морфин, промедол, трамадол	+++	—	Наркотическая зависимость, гипералгезия
Внутри-венные анестетики	Кетамин	+	—	Психомоторное возбуждение и галлюцинации в периоде выхода из наркоза
Неселективные НПВП	Декскетопрофен, диклофенак, мовалис, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам	++	++	Дезагрегация тромбоцитов, повреждение слизистой желудка
Селективные ингибиторы ЦОГ-2	Нимесулид, целекоксиб, эторикоксиб	++	—	Кардиоваскулярные осложнения
Анилиды	Парацетамол Ацетаминофен	++	—	Гепатотоксичность
Другие неопиоидные анальгетики	Нефопам	+	—	Тахикардия, нарушения ритма, задержка мочеиспускания.
Антикон-вulsive	Габапентин Прегабалин	+	—	Головокружение, тошнота

Список литературы

1. Elander J., Barry T. Analgesic use and pain coping among patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2003; 9(2): 202–13.

2. Плющ О.П., Копылов К.Г. Амбулаторное лечение больных гемофилией и болезнью Виллебранда. Гематология и трансфузиология. 2002; 3: 30–4.
3. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиамед; 2006. 215 с.
4. Polomano R., Dunwoody C., Krenzischer D. Perspective on pain management in the 21st century. Pain Management Nurs. 2008; 9: 3–10.
5. Witkop M., Lambing A., Divine G., et al. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. Haemophilia. 2012; 18(3): 115–9.
6. Wheeler M., Oderda G.M., Ashburn M.A., et al. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. Pain. 2002; 3(3): 159–80.
7. Rundshagen I. Drug addiction and anaesthesia: most popular recreational drugs in Germany and anaesthesiological management of drug addicts. Anasthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther. 2010; 45(5): 304–13.
8. Овечкин А.М., Ефременко И.В. Фармакотерапия острой послеоперационной боли, основанная на применении препаратов, воздействующих на NMDA-рецепторный комплекс. Анестезиология и реаниматология. 2013; 3: 63–9.
9. Peng P.W., Wijesundera D.N., Li C.C. Use of gabapentin for perioperative pain control — a meta-analysis. Pain Res Manage. 2007; 12(2): 85–92.
10. Блажиевич И.А., Поспелова Т.И. Терапевтические проблемы больных гемофилией. Бюллетень сибирской медицины. 2008; приложение 2: 9–10.
11. Massó González E.L., Patrignani P., Tacconelli S., et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. Arthritis Rheum. 2010; 62(6): 1592–601.
12. Inwood M.J., Killackey B., Startup S.J. The use and safety of Ibuprofen in the hemophiliac. Blood. 1983; 61(4): 709–11.
13. Rattray B., Nugent D.J., Young G. Rofecoxib as adjunctive therapy for haemophilic arthropathy. Haemophilia. 2005; 11(3): 240–4.
14. Rattray B., Nugent D.J., Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. Haemophilia. 2006; 12: 514–7.

15. Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19(1): 1–47.
16. Rumack B.H. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40: 3–20.
17. VanVeen J.J., Gleeson D.C., Makris M. Paracetamol/acetaminophen usage in haemophilia: more caution needed? *Haemophilia*. 2008; 14(3): 434–5.
18. Парацетамол [Электронный ресурс]: Википедия. Свободная энциклопедия. – URL:<https://ru.wikipedia.org/wiki/парацетамол#фармакодинамика>
19. Barbaro G., Di Lorenzo G., Soldini M., et al. Hepatic glutathione deficiency in chronic hepatitis C quantitative evaluation in patients who are HIV positive and HIV negative and correlations with plasmatic and lymphocytic concentrations and with the activity of the liver disease. *Am J Gastroenterol*. 1996; 91: 2569–73.
20. Kuffner E.K., Temple A.R., Cooper K.M., et al. Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22: 2137–48.
21. Снегирева-Давыденко И.Б., Плющ О.П. Парентеральные вирусные гепатиты В, С, G и TT у больных гемофилией: широта распространения, особенности течения и терапии. *Гематология и трансфузиология*. 2002; 3:20–3.
22. Левченко О.К., Шулутко Е.М., Гемджян Э.Г., Городецкий В.М. Тромбоцитопения и послеоперационное обезболивание. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 5: 27–32.
23. DuManoir B., Aubrun F., Langlois M. Randomized prospective study of the analgesic effect of nefopam after orthopaedic surgery. *Br. J. Anaesth*. 2003; 91: 836–41.
24. Delage N., Maaliki H., Beloeil H. Median effective dose (ED50) of nefopam and ketoprofen in postoperative patients. *Anesthesiology*. 2005; 102: 1211–6.

АНАЛГЕЗИЯ ПРИ ОРТОПЕДИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ У БОЛЬНЫХ ГЕМОФИЛИЕЙ

Благодаря разработке высокоэффективных препаратов VIII и IX факторов свертывания крови и развитию ортопедотравматологической помощи появилась возможность эндопротезирования крупных суставов, что существенно улучшило качество жизни больных гемофилией [1–4]. Будучи вмешательствами высокой травматичности, подобные операции требуют адекватного периоперационного обезболивания. У больных гемофилией проблема обезболивания стоит особенно остро в связи с ограничениями использования регионарных методов анестезии и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [5–9]. Таким образом, вопрос анальгезии у больных гемофилией остается актуальным и нерешенным.

В ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ в 2011–2013 гг. выполнено исследование, посвященное разработке схемы эффективного и безопасного обезболивания пациентов с гемофилией после операций тотального эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов. В качестве базового препарата мультимодальной анальгезии у пациентов с гемофилией был выбран ненаркотический анальгетик парацетамол.

В данное проспективное исследование включены 24 пациента в возрасте от 21 до 57 лет (медиана — 38 лет), страдающих тяжелой формой врожденной гемофилии А ($n = 22$) и В ($n = 2$), которым выполнено эндопротезирование коленного ($n = 18$) или тазобедренного сустава ($n = 6$). В периоперационном периоде проводилось лечение боли по двум схемам: парацетамол с тримеперидином и парацетамол с кетамином и тримеперидином.

Физическое состояние пациентов оценивалось по классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA): состояние четырех пациентов было оценено как ASA III (пациенты с тяжелым системным некомпенсированным заболеванием), остальные — ASA II (пациенты с системными расстройствами средней тяжести). У большинства больных выявлены сопутствующие заболевания: гепатит С у 23 пациентов, хронический гастрит у 18, язвенная болезнь желудка у 3, гипертоническая болезнь II–III стадии у 4 пациентов. С целью определения возможной толерантности к периоперационному обезболиванию и выявления предикторов боли проводился сбор информации о предшествующем введении анальгетиков. Учитывалась следующая анамнестическая информация: количество предыдущих эндопротезирований, применение наркотических и ненаркотических анальгетиков, злоупотребление алкоголем, применение запрещенных наркотических препаратов, курение.

С гемостатической целью за 1 час до операции пациентам назначались препараты VIII или IX факторов свертывания крови в дозе, рассчитанной по формуле: $k \times (\text{масса тела в кг}) \times (\text{планируемое повышение активности фактора в \%})$. Для VIII фактора $k = 0,5$, для IX фактора $k = 1,1$. Всем пациентам эндопротезирование суставов выполнялось в условиях эндотрахеальной анестезии с использованием пропофола, фентанила, севофлюрана, закиси азота и миорелаксантов. Длительность анестезии: 4,0–5,5 часов. Интраоперационная доза фентанила — от 0,7 до 1 мг. Для оценки боли через 4, 8, 12 и 18 часов после окончания операции использовали параллельно две балльные шкалы: визуально-аналоговую (VAS) и оценочно-цифровую (NRS).

При использовании визуально-аналоговой непрерывной шкалы VAS (Visual Analog Scale) пациент отмечает на неградуированной линейке (длиной 100 мм) точку, соответствующую боли. При использовании оценочно-цифровой категориальной шкалы NRS (Numeric Rating Scale) пациент дает оценку боли от 0 (нет боли) до 10 (максимальная боль).

Выбор дизайна исследования определялся стремлением подобрать наиболее эффективную схему мультимодальной анальгезии с оценкой влияния парацетамола (ее основного компонента) на гемостаз и выявлением неблагоприятных его воздействий на органы и системы (гепатотоксичность, желудочно-кишечные кровотечения).

У 14 (из 24) пациентов анальгезия проводилась парацетамолом (4 г/сут) и тримеперидином (по требованию), у 10 (из 14) использовалась схема обезболивания, включающая малые дозы кетамина с парацетамолом (4 г/сут) и тримеперидином (по требованию). Кетамин вводился сразу после индукции анестезии: вначале болюсно (0,1–0,1 мг/кг), потом инфузией (1–5 мкг/кг/мин в течение 14 часов). Отметим, что Всемирной федерацией гемофилии парацетамол (неопиоидный анальгетик центрального действия) разрешен к применению у больных гемофилией [10].

Парацетамол всем больным, согласно инструкции, вводился внутривенно в течение 10 минут. Первое введение парацетамола выполнялось до начала операции. Влияние парацетамола на гемостаз оценивалось с помощью коагулограммы и тромбоэластограммы (ТЭГ). До и после введения парацетамола определяли активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), а также активность VIII и IX факторов свертывания крови. В связи с выраженной врожденной гипокоагуляцией у больных гемофилией все коагулологические тесты проводились только после введения препаратов VIII или IX факторов. В промежутке между тестированием показателей «до» и «после» введения парацетамола какие-либо другие вещества не использовались.

Постановка гемостазиологических тестов проводилась в четырех временных точках (рис. 12.1). 1 и 2 точки до операции: 1 — через 60 минут после введения расчетной дозы препарата фактора VIII или IX; 2 — через 100 минут после введения расчетной дозы препарата фактора VIII или IX и 20 минут от момента окончания инфузии парацетамола (т.е. на пике активности анальгетика). 3 и 4 точки — после операции: 3 — через 3 часа после введения расчетной дозы препарата фактора VIII или IX (через 18 часов после операции); 4 — через 20 минут от момента окончания очередной инфузии парацетамола.

Таким образом, первые две пробы выполнены на пике действия препаратов факторов свертывания крови, а третья и четвертая — во время стабилизации активности факторов в крови (т.е. на плато их действия). Данный дизайн исследования был выбран также для того, чтобы более точно оценить вклад парацетамола в гемостаз на различных этапах периоперационного периода.

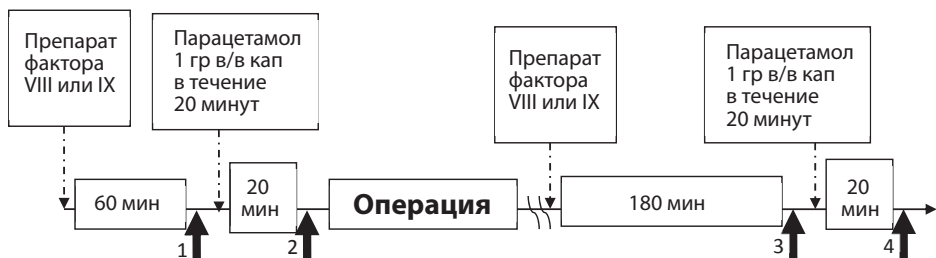


Рис. 12.1. Схема исследования влияния парацетамола на гемостаз (стрелки указывают на моменты взятия коагулологических проб)

Изучение влияния парацетамола на гемостаз выполнено у 18 пациентов с гемофилией А и В. По этическим соображениям сразу все четыре точки у одного пациента не исследовались: у половины пациентов пробы выполнены до операции, у второй половины — после операции. Оценка изменения печеночных ферментов проводилась до начала терапии парацетамолом и спустя сутки после первого введения препарата с учетом того, что практически все больные гемофилией являются носителями вирусного гепатита С (вследствие множества трансфузий в анамнезе) [11, 12].

Динамику изменения мониторируемых показателей оценивали по различию средних, используя двусторонний одновыборочной t -критерий Стьюдента при сравнении изменения показателя одной и той же группы и двухвыборочный — разных групп. Выбор средней арифметической для характеристики распределений переменных и t -критерия для оценки их различия обусловлен свойствами распределений. Для категориальных переменных применили частотный анализ. Учитывая особенности оценок по шкалам боли, следовали апробированной методике статистической обработки измерений по этим шкалам. Для расчетов использовали статистический пакет SAS 9.3. Данные представили в виде арифметических средних и стандартных отклонений.

По анамнестическим данным у 16 пациентов были ранее одна или две ортопедические операции в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии с последующим длительным обезболива-

нием (в том числе наркотическими анальгетиками). Трое пациентов признали злоупотребление алкоголем и двое — систематическое употребление запрещенных наркотических средств; 10 пациентов были курильщиками. 66 % пациентов признали, что вынуждены постоянно применять анальгетики, 19 % из них принимали опиоидные анальгетики (трамадол и омнопон), остальные — неселективные НПВП. Среди наиболее часто используемых больными НПВП были: декскетопрофен, диклофенак, мелоксикам, кетопрофен, кеторолак, лорноксикам. Необходимо отметить, что большая часть больных знала о негативном влиянии НПВП на слизистую желудка, однако из-за интенсивной боли и отсутствия знаний о методах терапии боли продолжали принимать НПВП на протяжении многих лет (иногда в дозировках, превышающих допустимые).

Анальгетический эффект комбинации парацетамола (4 г/сут) и тримеперидина (по требованию) изучен в группе из 14 пациентов. Интенсивность послеоперационной боли (по шкале VAS) у всех больных через 8 часов после операции статистически значимо снизилась. Трое пациентов в послеоперационном периоде полностью обошлись без введения наркотических анальгетиков: послеоперационная боль у них была не более 40–50 баллов по шкале VAS и 3–4 балла по шкале NRS, отмечалось дальнейшее снижение после планового назначения парацетамола. Семи пациентам, у которых на фоне планового введения парацетамола отмечалось лишь однократное усиление болей до 60–70 баллов по шкале VAS и 6–7 баллов по шкале NRS, дополнительно вводился наркотический анальгетик с эффектом в виде снижения боли до умеренной и слабой. Средняя суточная доза тримеперидина составила 45 мг/сут.

Четверо больных имели очень сильные боли в послеоперационном периоде: через 4 часа после операции — 80–100 баллов и 8–10 баллов, через 8 часов — 50–90 баллов и 7–9 баллов, через 12 часов — 70–90 баллов и 7–8 баллов, через 18 часов — 45–70 баллов и 5–7 баллов по шкалам VAS и NRS соответственно. Несмотря на увеличение дозы наркотических анальгетиков (тримеперидин до 80 мг/сут и использование трансдермальной системы с фентанилом), достаточного купирования болей достичь не удалось. Причиной

такой толерантности к анальгетической терапии могут являться уже имеющийся до операции хронический болевой синдром и прием наркотических препаратов (отмеченный в анамнезе): трое из четырех пациентов в связи с хроническим болевым синдромом регулярно получали трамадол, один принимал НПВП и злоупотреблял алкоголем. Все эти пациенты перенесли две крупные операции с последующим длительным применением опиоидов, что говорит о возможности ятрогенной гипералгезии. Пациенты, у которых болевой синдром был меньше, либо не получали обезболивающих, либо использовали НПВП нерегулярно. Возможно, какую-то роль в формировании толерантности к наркотическим анальгетикам играет повышение плазменной концентрации β -эндорфинов, выявляемое у части больных гемофилией, особенно во время кровотечения [13].

Ретроспективный анализ послеоперационной потребности в наркотических анальгетиках больных гемофилией, оперированных в 2009 и 2010 гг. показал, что средняя суточная доза тримеперидина при монотерапии у пациентов, отмечавших послеоперационную боль в диапазоне «средняя — слабая», составила 80 мг. Исходя из этого, опиодсберегающий эффект парацетамола в периоперационном обезболивании больных гемофилией при ортопедических операциях оценивается равным примерно 40 %.

В группе ($n = 10$), где использовалась схема обезбоживания, включающая малые дозы кетамина, парацетамол 4 г/сут и тримеперидин (по требованию), исследовали вклад кетамина в аналгезирующий эффект. При включении в терапию кетамина за 14-часовой период (от 4 до 18 час.) после операции боль снизилась с 5 до 4 баллов по шкале NRS и с 54 до 39 баллов по шкале VAS, на 30 % ($p < 0,05$), без кетамина — на 10 %. Прицельный анализ показал, что в обеих группах (с кетамином или без него) в течение первого четырехчасового интервала (от 4 до 8 час.) клинически значимого снижения болевого синдрома не наблюдалось, но в следующие 10 часов (от 8 до 18 час.) после операции наблюдалось клинически и статистически значимое в целом снижение болевого синдрома (рис. 12.2). Среди побочных явлений при использовании кетамина необходимо отметить: длительный период пробуждения после анестезии, неадекватность, спутанность сознания в послеоперационном

периоде (n = 7), повышение АД и ЧСС (n = 5), послеоперационную дрожь (n = 3) и рвоту (n = 1). Таким образом, включение кетамина в схему обезболивания в периоперационном периоде у пациентов с гемофилиями, перенесших тотальное эндопротезирование сустава, несколько уменьшает интенсивность боли, но сопряжено с побочными эффектами.

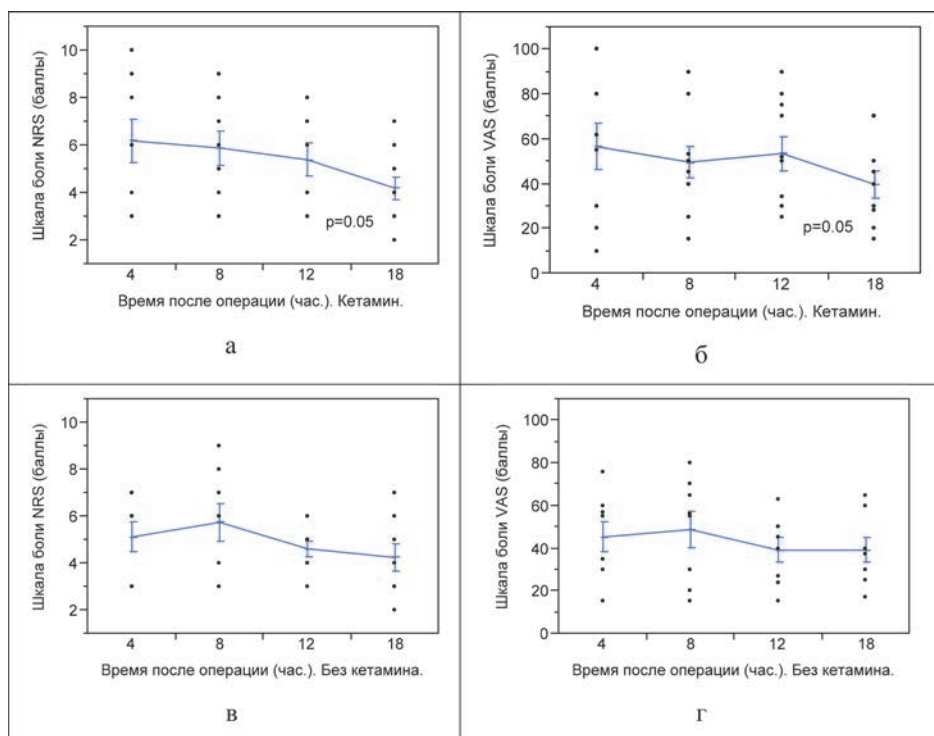


Рис. 12.2. Динамика уменьшения боли после ортопедической операции: с использованием малых доз кетамина (а — шкала NRS, б — шкала VAS) и без кетамина (в — шкала NRS, г — шкала VAS)

Показатели ТЭГ, оценивающие влияние парацетамола на гемостаз у пациентов с гемофилиями, представлены в таблице 12.1. Интервал R, характеризующий состояние I фазы свертывания крови, до и после введения парацетамола сохранялся в пределах нормальных значений. Скорость формирования фибринового сгустка (показатель К) также оставалась в пределах нормы, и даже отмечалась некоторая

тенденция к гиперкоагуляции. Скорость роста фибриновой сети и ее структурообразования (угловая константа α) во всех четырех временных точках оставалась в пределах нормы и даже с некоторой транзиторной тенденцией к гиперкоагуляции. Максимальная амплитуда (МА), отражающая плотность сгустка и зависящая от количества тромбоцитов и концентрации фибриногена, изменялась в пределах нормальных значений (от 44 до 64 мм), демонстрируя даже небольшую тенденцию к гиперкоагуляции. Наконец, в сторону гиперкоагуляции изменялся незначительно, но статистически значимо, и коагуляционный индекс (СИ). Таким образом, по данным всех показателей ТЭГ, парацетамол в использованных дозах не вызывает гипокоагуляции. Наоборот, отмечается даже некоторая тенденция к гиперкоагуляции, что, учитывая исходную гипокоагуляцию и риск кровотечений у больных гемофилией, имеет положительное значение.

Таблица 12.1.

Показатели тромбоэластограммы до и после введения парацетамола на пике и плато активности факторов VIII и IX (9 пациентов)

Параметр	Норма	Пик активности факторов			Плато активности факторов		
		до	после	p	до	после	p
СИ	3–3	0,66±1,1	1,66±1,1	0,04	0,71 ±0,8	1,31±0,9	0,03
К, мин	1–9	3,7±0,8	3,0±0,8	0,06	4,1±1,6	3,8±1,9	0,39
Р, мин	9–17	11,6±1,5	11,1±3,3	0,19	13,0±3,6	13,7±3,1	0,37
МА, мм	44–64	57,6±5,7	59,6±6,1	0,19	55,7±8,1	57±7,1	0,31
Угол, α град.	11–58	44,1±6,9	49,7±9,1	0,17	44,1±11,1	46,7±11,6	0,74

Для того чтобы выяснить вклад вводимых факторов свертывания крови VIII или IX в отмеченную выше тенденцию к гиперкоагуляции, была изучена динамика активированного частичного тромбопластинного времени (АЧТВ), зависящего от значений факторов I, II, V, VIII–XII (табл. 12.2).

Результаты показывают, что значения АЧТВ и уровень факторов свертывания VIII и IX до и после введения парацетамола статистически не изменяются. Таким образом, нет оснований считать, что парацетамол

в используемой дозе воздействует на гемостаз у группы пациентов с гемофилией.

Таблица 12.2.

Значения АЧТВ и факторов VIII и IX до и после введения парацетамола (9 пациентов)

Показатель	Норма	До	После	P
АЧТВ, сек	19–34	37,4±5,1	38,8 ± 4,3	0,09
Фактор IX, %	60–90	67,1±1,8	66,5±9,1	0,11
Фактор VIII, %	60–110	119,6±18,1	107,1±13,0	0,11

По данным литературы, парацетамол обладает гепатотоксичностью [14–16]. Пациенты с гемофилией, страдающие гепатитом С, заведомо относятся к группе высокого риска, в связи с чем изучалось изменение активности печеночных ферментов: аланинаминотрансферазы (АЛаТ) и аспартатаминотрансферазы (АСаТ) до и через сутки после начала использования парацетамола. Показатели ферментов АЛаТ и АСаТ до использования парацетамола были следующими: $36,3 \pm 19,3$ и $40,8 \pm 15,1$ Е/л, после: $35,1 \pm 11,4$ и $33,8 \pm 18,1$ Е/л соответственно. Изменения активности ферментов обнаружено не было, следовательно, не выявлено гепатотоксичности парацетамола при применении его в дозе 4 г в течение суток у пациентов с гемофилией и гепатитом.

Влияние парацетамола на слизистую желудка у больных гемофилией оценивалось на основании клинической картины. Необходимо отметить, что ни один из пациентов не предъявлял жалоб на изжогу или боли в эпигастральной области, что могло бы указывать на обострение хронического гастрита. Ни в одном из случаев не отмечено признаков желудочно-кишечного кровотечения в раннем послеоперационном периоде.

Таким образом, больные гемофилией представляют достаточно сложную группу в плане проведения послеоперационного обезболивания. Это связано с низким болевым порогом (толерантностью к анальгетикам) у этих больных, сформировавшимся из-за вынужденного потребления обезболивающих препаратов по поводу хронического болевого синдрома и переносимыми крупными

операциями на опорно-двигательном аппарате. Проведенное исследование показало, что у больных гемофилией эффективное снижение интенсивной боли в раннем послеоперационном периоде после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов достигается мультимодальной анальгезией с использованием парацетамола (4 г/сут) и тримеперидина (45 мг/сут). По данным настоящего исследования, парацетамол обладает 40 % опиоидсберегающим эффектом. Установлено, что при включении в периоперационное обезболивание небольших доз кетамина интенсивность послеоперационной боли несколько снижается, однако при этом отмечаются побочные эффекты, в частности, спутанность сознания при пробуждении после анестезии, тошнота и дрожь. При применении парацетамола в дозе 4 г в течение суток у больных гемофилией с сопутствующим гепатитом гепатотоксичности не отмечалось. Результаты исследования показателей гемостаза на фоне применения парацетамола позволяют заключить, что препарат может безопасно использоваться у пациентов с гемофилиями и, возможно, у других пациентов с гипокоагуляционными состояниями иного генеза.

Список литературы

1. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиамед; 2006. 232 с.
2. Зоренко В.Ю., Полянская Т.Ю., Карпов Е.Е. Опыт применения в ортопедической практике рекомбинантных концентратов фактора VIII у больных гемофилией А. Вопросы гематологии, онкологии и иммунопатологии в педиатрии. 2008; 7: 11–14.
3. Жулев Ю.А. Всероссийское общество гемофилии: опыт работы по улучшению лекарственного обеспечения больных с наследственными коагулопатиями. Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2008; 3–7.
4. Лопатина Е.Г., Плющ О.П., Копылов К.Г., Кудрявцева Л.М. Оценка показателя «качество жизни» у взрослых больных гемофилией, находящихся на «домашнем лечении». Новое в трансфузиологии. 2004; 39: 5.

5. Левченко О.К. Лечение боли у пациентов с гемофилией. Терапевтический архив. 2014; 86;1: 103–7.
6. Полянская Т.Ю., Зоренко В.Ю. Современные аспекты хирургического лечения опорно-двигательного аппарата у больных гемофилией. Гематология и трансфузиология. 2008;53: 14–7.
7. Морган-мл. Дж.Э., Михаил М.С., Мари М.Дж. Клиническая анестезиология. М.: Бином; 2001. 396 с.
8. Massó González E.L., Patrignani P., Tacconelli S., et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum.* 2010; 61(6): 1591–601.
9. Блажиевич И.А., Поспелова Т.И. Терапевтические проблемы больных гемофилией. Бюллетень сибирской медицины. 2008; приложение 1: 9–10.
10. Srivastava A., Brewer A.K., et al Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia.* 2013; 19(1): 1–47.
11. Гармаева Т.Ц., Куликов С.М., Михайлова Е.А. и др. Динамика инфицирования вирусами гепатитов В и С больных с заболеваниями системы крови. Гематология и трансфузиология. 2009; 5(54): 16–3.
12. Снегирева И.Б., Плющ О.П., Кузин С.Н., Вязов С.О. Гепатит С у больных гемофилией. Эпидемиология и генотипы. Гематология и трансфузиология. 1996; 41; 5–10.
13. Шутов С.А., Данишян К.И., Карагюлян С.Р. и др. Исследование концентрации β -эндорфина у больных гемофилией. Терапевтический архив. 2013; 11: 90–4.
14. VanVeen J.J., Gleeson D.C., Makris M. Paracetamol/acetaminophen usage in haemophilia: more caution needed? *Haemophilia.* 2008; 14(3): 434–5.
15. Grady J.G. Droadening the view of acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology.* 2005; 41: 1151–4.
16. Kuffner E.K., Temple A.R., Cooper K.M., et al. Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. *Curr Med Res Opin.* 2006; 11: 1137–48.

ОПЫТ ПРИМЕНЕНИЯ РАНЕВОЙ АНАЛГЕЗИИ В ГЕМАТОЛОГИИ

Учитывая тяжелые нарушения гемостаза, пациентам с гемофилией противопоказано проведение регионарной анестезии и использование нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) [1–4]. Данный аспект способствовал рассмотрению других методов обезболивания, в частности, раневой аналгезии. Первое упоминание о введении местного анестетика в рану в литературе относится к 1935 г. [5]. Современный метод раневой аналгезии предполагает установку специального многоперфорированного катетера для продленного введения местного анестетика в хирургическую рану [6]. В доступной нам литературе отсутствуют работы по использованию раневой аналгезии у пациентов с гемофилией. В данной главе представлено описание использования метода раневой аналгезии у больного гемофилией.

Пациент Р., 29 лет, страдающий тяжелой формой гемофилии А, наблюдался в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ в 2015 году. Госпитализирован в связи с необходимостью тотального эндопротезирования коленного сустава. Физическое состояние пациента оценивалось по классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA): ASA II (пациент с системными расстройствами средней тяжести). Среди сопутствующих заболеваний: гепатит С, гепатит В, хронический гастрит, вне обострения. Лабораторные данные: Нб — 138 г/л, лейкоциты — $4,8 \times 10^9$ /л, тромбоциты 188×10^9 /л, АСаТ/АЛаТ — 52/73 ЕД/л, АЧТВ — 139 с, ПИ — 70 %, фибриноген — 1,8 г/л, фактор VIII — 1,6 %. Данных о возможной толерантности к периоперационному обезболиванию и предикторов

боли не обнаружено: предыдущих эндопротезирований и других оперативных вмешательств не было; использование наркотических и ненаркотических анальгетиков, злоупотребление алкоголем, применение запрещенных наркотических препаратов, курение отрицает.

Эндопротезирование коленного сустава у пациента с гемофилией выполняли в условиях эндотрахеальной анестезии, спинально-эпидуральную анестезию не использовали ввиду тяжелых нарушений гемостаза. Компоненты анестезии стандартные: пропофол, тракриум и фентанил. Поддержание анестезии проводили с использованием севофлурана 1–1,5 % и фентанила. Длительность анестезии — 3 часа 55 минут. За 30 минут до анестезии проведена гемостатическая терапия концентратом фактора свертывания крови VIII — 5000 МЕ (вес пациента 69 кг), в конце оперативного вмешательства дополнительно введен фактор свертывания крови VIII — 2000 МЕ. Антибиотикопрофилактика.

Этапы операции: срединным разрезом на 6 см выше верхнего полюса и на 6 см ниже нижнего полюса надколенника произведен срединный разрез. Выполнена медиальная артротомия. При ревизии сустава — выраженная гипертрофия жировой подушки, разрастание плотной фиброзной ткани в виде спаек. Синовиальная оболочка плотная, фиброзирована. Суставные поверхности грубо деформированы, на большей части полностью отсутствует хрящ. По краю площадки, особенно в медиальных отделах, разрастание остеофитов. Множественные остеофиты по краю мыщелков бедренной кости. Медиальный мениск истончен, вывихнут. Латеральный мениск истончен, с признаками множественных повреждений. Надколенник гипертрофирован, с краевым разрастанием остеофитов, в медиальном отделе острый шипообразный остеофит. При помощи электроножа иссечена синовиальная оболочка и рубцовые ткани. В задних отделах сустава выявлены множественные хрящевой плотности свободно лежащие плотные тела разных размеров (от 5 до 10 мм), которые были удалены. По шаблонам произведены опилы площадки большеберцовой кости. Обращает на себя внимание выраженный склероз медиального мыщелка бедренной кости и медиальных

отделов площадки большеберцовой кости. Выполнен задний релиз. На цементной основе установлены компоненты эндопротеза: бедренный компонент, площадка, вкладыш. Состояние компонентов эндопротеза стабильное, боковой девиации нет. При помощи электропилы произведена фигурная обработка надколенника, при помощи электрокоагуляции — денервация надколенника. Установлен трубчатый дренаж через наружный верхний заворот. Послойное ушивание раны.

На заключительном этапе операции установлена система для раневой аналгезии. После ушивания капсулы через верхний заворот установлены два 20-точечных многоперфорированных катетера (через иглу для введения) по латеральной и медиальной поверхности с целью местного обезболивания 0,2 % раствором ропивакаина. Использованы специальные катетеры «Сильвер Соакер» (Bbraun) с серебряным покрытием (в целях защиты от бактериальных инфекций) для установки в рану, имеющие многочисленные боковые отверстия по всей поверхности инфузионного сегмента и позволяющие равномерно распределить местный анестетик, обеспечить адекватную инфильтрацию раневой поверхности. Введение местного анестетика 0,5 % ропивакаина осуществлялось специальным устройством ON-Q Pain Baster (ОН-Кью® Пэйн Бастер® I-Flow Corp., Lake Forest, CA, USA), представляющим собой эластомерную помпу, служащую резервуаром для хранения вводимого препарата в среднем в течение 2–3 дней (рис. 13.1, 13.2). Заполнение помпы анестетиком и установка катетеров потребовали около 5 мин. Дополнительную инфильтрацию тканей раны местным анестетиком не проводили по причине тяжелых нарушений гемостаза, возможности усиления геморрагического синдрома. Конечность фиксирована в задней гипсовой лонгете под углом 180 градусов. Интраоперационная кровопотеря — 500 мл. В первые послеоперационные сутки введение фактора VIII — 3000 МЕ каждые 12 часов с целью поддержания концентрации фактора свертывания крови VIII на уровне 100 %. Кровопотеря по дренажу — 500 мл за первые сутки. Лабораторные данные: Hb — 121 г/л, лейкоциты — 13×10^9 /л, тромбоциты — 182×10^9 /л.

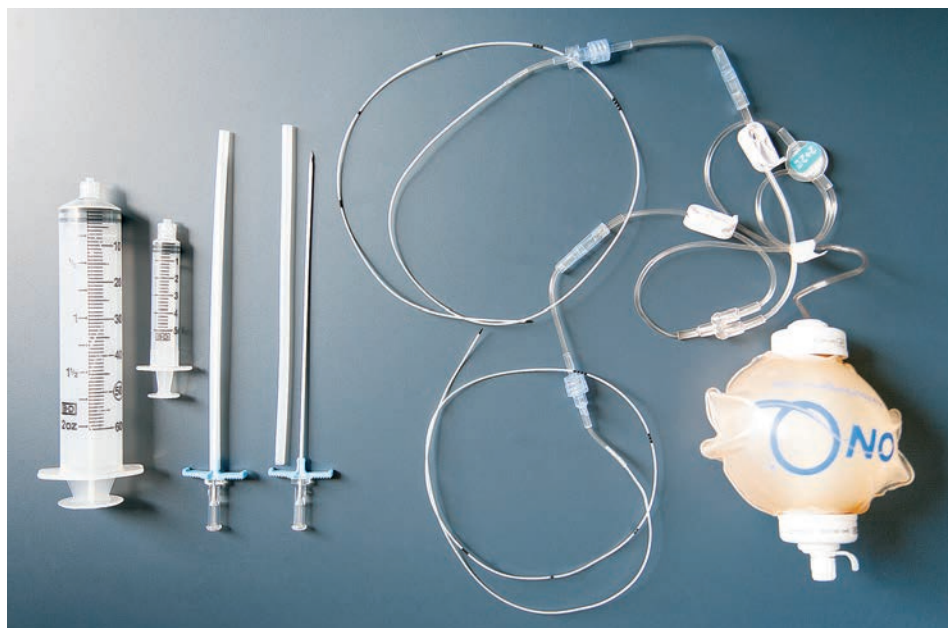


Рис. 13.1. Набор для продленного обезбоживания ран (инфузионная помпа объемом 270 мл, шприц для заполнения помпы, антимикробные катетеры (2 шт.), Т-образные расщепляемые интродьюсерные канюли на игле (2 шт.)). Скорость инфузии по каждому катетеру 2 мл/ч

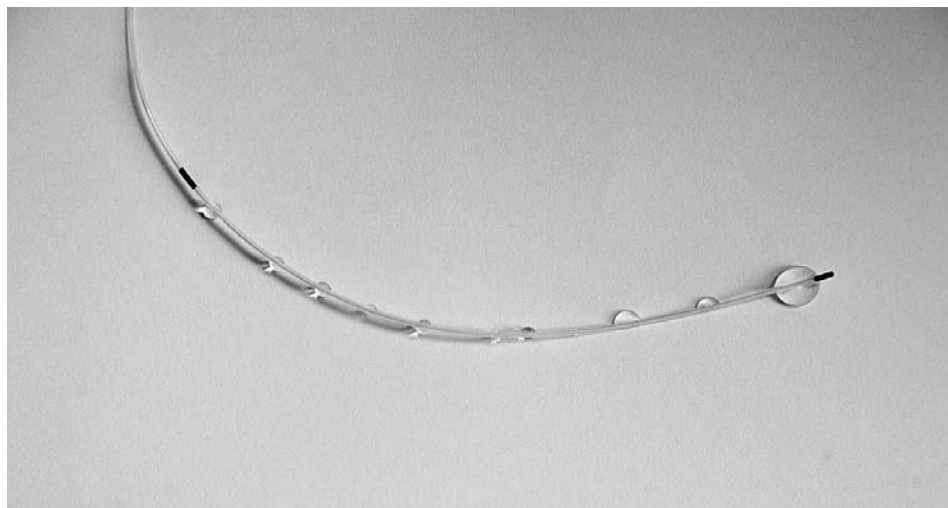


Рис. 13.2. Микроперфорированный катетер для продленного орошения раны (фото Иваник Г.В.)

В послеоперационном периоде в рамках концепции мультимодального обезболивания больной получал морфин путем контролируемой пациентом аналгезии (КПА). КПА проводили с использованием программируемого шприцевого насоса с блоком для КПА «Bbraun» со следующими параметрами: болюс — 2 мг морфина, локаут — интервал (время блокировки насоса между введениями) составлял 10 мин.

Предварительно заполненный эластомерный насос доставлял в рану раствор местного анестетика в течение 48 часов с постоянным потоком 4 мл/ч (2 мл/ч в каждый катетер). Оценка боли выполнялась в течение 48 часов каждые 6 ч. Боль измерялась в покое с использованием 10-балльной числовой рейтинговой шкалы (NRS): 0 — нет боли, 10 — очень сильная боль.

Во время исследования концентрация ропивакаина в плазме не измерялась, отслеживали возможные побочные эффекты в виде нарушений ритма, артериальной гипотензии, тошноты, рвоты.

Состояние пациента оставалось стабильным, гемодинамических и вентиляционных нарушений не отмечалось. За первые 8 часов пациент получил 20 мг морфина путем КПА, уровень боли колебался в пределах от 7 до 4 баллов по шкале NRS. Далее отмечался регресс болевых ощущений: NRS — 2 балла на протяжении 2 суток. От дальнейшего введения морфина решено воздержаться, продолжено обезболивание только ропивакаином с помощью системы для обезболивания хирургических ран. Ранний послеоперационный период протекал без особенностей. Катетер удален через 48 часов. В послеоперационном периоде отмечалась субфебрильная температура, которая объяснялась возможной резорбцией послеоперационной гематомы. Проводилась антибактериальная и гемостатическая терапия. Рана зажила первичным натяжением. Проводились занятия лечебной физкультурой после профилактической гемостатической терапии. Швы сняли на 14-е сутки. При повторном осмотре через 6 месяцев, затем через 1,5 года констатировано полное восстановление подвижности сустава и отсутствие болевого синдрома.

Известно, что механизмом формирования послеоперационной боли является центральная и периферическая сенситизация, что обуславливает необходимость проведения мультимодальной аналгезии [7].

Многокомпонентная аналгезия позволяет воздействовать на разные пути формирования боли, при этом используются более низкие дозы и, таким образом, уменьшается риск возникновения побочных эффектов [8].

По данным доступной литературы, настоящее исследование первое, посвященное применению в качестве одного из компонентов мультимодальной аналгезии непрерывной инфузии 0,5 % ропивакаина после тотального эндопротезирования коленного сустава у пациента с гемофилией. Тотальное эндопротезирование коленного сустава — высокотравматичное хирургическое вмешательство, которое сопровождается интенсивным болевым синдромом [9]. Учитывая тяжелые нарушения гемостаза у больных гемофилией, операция выполняется в условиях общей анестезии. Применение эпидуральной анестезии, которая показана при таких операциях у больных без коагулопатии, может сопровождаться серьезными осложнениями. НПВП способны вызвать дезагрегацию тромбоцитов и усилить уже имеющиеся нарушения гемостаза [4]. Учитывая наличие гепатитов В и С, пациенту противопоказан для проведения периоперационного обезболивания парацетамол (гепатотоксичность) [10].

Учитывая столь большой список ограничений по выбору обезболивания у данного пациента, раневая аналгезия являлась целесообразной. Однократные болюсные инъекции местных анестетиков могут обеспечить лишь кратковременное обезболивающее действие. Непрерывное введение местного анестетика в рану с использованием многоходовых катетеров позволяет охватить большую раневую поверхность и увеличить время обезболивания [11, 12]. Эффективность этого метода может быть различной в зависимости от типа операции и способа размещения катетеров: при подкожном введении анестетика обезболивание менее интенсивное по сравнению с более глубоким (субфасциальным) [13–15]. Системный обзор рандомизированных контролируемых исследований подтвердил преимущества и безопасность этого метода при различных оперативных вмешательствах [16, 17]. У данного пациента удалось достичь достаточного обезболивающего эффекта, снижения потребления морфина и ускоренного восстановления: боль в покое практически отсутствовала спустя 12 часов после

операции; среднее потребление морфина в течение первых 24 часов после операции составляло 20 мг (что ниже, чем при аналогичных операциях у этих пациентов) [9]. Побочных эффектов (седации, тошноты и рвоты, нарушений ритма) не отмечалось. Повторный осмотр через 6 месяцев, затем через 1,5 года позволил оценить отдаленные результаты лечения: отсутствие хронического болевого синдрома, нормальная функция сустава.

По данным европейских авторов, при применении раневой анальгезии отмечается сокращение сроков госпитализации, что, в свою очередь, способно покрыть затраты на приобретение устройств для раневой анальгезии [6]. Необходимо признать, что при работе с больным гемофилией сократить срок госпитализации, даже оптимизировав обезболивание, не представляется возможным, так как после больших оперативных вмешательств предполагается длительное наблюдение за состоянием гемостаза. Тем не менее в условиях менее выраженного болевого синдрома разработка движений в суставе осуществляется более быстро и эффективно, повышается качество жизни пациента.

Таким образом, данный клинический случай демонстрирует эффективный и безопасный метод продленного обезболивания у пациентов с гемофилией. Учитывая обнадеживающие данные, необходимо дальнейшее изучение раневой анальгезии у пациентов с заболеваниями системы крови.

Список литературы

1. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиамед; 2006. 215 с.
2. Куликов А.В., Шифман Е.М., Буланов А.Ю., Заболотских И.Б., Синьков С.В. Интенсивная терапия острых нарушений гемостаза в акушерстве (ДВС-синдром). Клинические рекомендации (протоколы лечения). Анестезиология и реаниматология. 2017; 62(5): 399-406.
3. Gueant S., Taleb A., Borel-Kuhner J., et al. Quality of pain management in the emergency department: results of a multicentre prospective study. *Eur J Anaesthesiol.* 2011; 28(2): 97–105.

4. Eyster M.E., Asaad S.M., Gold B.D., et al. Second Multicenter Hemophilia Study Group. Upper gastrointestinal bleeding in haemophiliacs: incidence and relation to use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Haemophilia*. 2007; 13(3): 279–86.
5. Capelle W. Die Bedeutung des Wundschmerzes und seiner ausschaltung für den Ablauf der Atmung bei Laparotomierten. *Dtsch Z Chir*. 1995; 246: 466.
6. Forastiere E., Sofra M., Giannarelli D., Fabrizi L., Simone G. Effectiveness of continuous wound infusion of 0.5% ropivacaine by On-Q pain relief system for postoperative pain management after open nephrectomy. *British Journal of Anaesthesia*. 2008; 101(6): 841–7.
7. Овечкин А.М., Никода В.В. Европа против боли. Обзор материалов IV Конгресса Европейской Федерации международной ассоциации по изучению боли (EFIC). *Боль*. 2004; 3: 69–72.
8. Macintyre P.E., Walker S.M. The scientific evidence for acute pain treatment. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010; 23(5): 623–8.
9. Шулуток Е.М., Левченко О.К., Городецкий В.М., Гемджян Э.Г., Коняшина Н.И., Кречетова А.В. Обезболивание больных гемофилией при ортопедических операциях. *Терапевтический архив*. 2014; 86(5): 56–61.
10. Grady J.G. Broadening the view of acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology*. 2005; 42: 1252–4.
11. Brennan T., Zahn P., Pogatsky-Zahn E. Mechanisms of incisional pain. *Anesthesiol Clin North America*. 2005; (23): 1–20.
12. Hopf H.W., Hunt T.K., West J.M. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg*. 1997; 132: 997–1005.
13. Liu S., Richman J., Thirlby R., Wu C. Efficacy of continuous wound catheter delivering local anesthetic for postoperative analgesia: a quantitative and qualitative systematic review of randomized controlled trials. *J Am Coll Surg*. 2006; 203: 914–32.
14. Victory R.A., Gajraj N.M., Van Elstraete A., et al. Effect of preincision vs postincision infiltration with bupivacaine on postoperative pain. *J Clin Anesth*. 1995; 7: 192–6.
15. Givens A., Lipscomb G., Meyer N. A randomized trial of post-operative wound irrigation with local anesthetic for pain after cesarean delivery. *Am J Obstet Gynecol*. 2002; 186: 1188–91.

16. Lee S.H., Gwak M.S., Choi S.J., et al. Prospective, randomized study of ropivacaine wound infusion versus intrathecal morphine with intravenous fentanyl for analgesia in living donors for liver transplantation. *Liver Transpl.* 2013; 19(9): 1036–45.
17. Teng Y., Jiang J., Chen S., et al. Periarticular multimodal drug injection in total knee arthroplasty. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc.* 2014; 22(8): 1949–57.

ОСОБЕННОСТИ БОЛИ ПРИ ГИПЕРКОАГУЛЯЦИОННОМ СИНДРОМЕ

Гиперкоагуляционный синдром (ГКС) — состояние, характеризующееся повышенной готовностью к тромбозу, клинико-лабораторными признаками гиперкоагуляции, активацией различных факторов и компонентов свертывания, снижением фибринолиза, но без наличия острого тромбоза [1, 2]. ГКС развивается при многих патологических состояниях (табл. 14.1) [3, 4].

Таблица 14.1.

Причины развития гиперкоагуляционного синдрома

Врожденные	Мутации генов тромбофилии, гиперфибриногенемия, дефицит протеина C/S, антитромбина III
Приобретенные	Гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром, воспалительные процессы (хронические и длительные острые), онкология, хирургические вмешательства, заболевания печени
Образ жизни	Ожирение, гиподинамия, обезвоживание, гипоксия

При ГКС может не быть специфической клинической картины, но среди различных симптомов возможны преходящие головокружения, чувство тяжести в голове, головные боли, заторможенность, быстрая утомляемость, слабость. Могут также отмечаться боли в икроножных мышцах и явления парестезий нижних и верхних конечностей во время сна или длительного вынужденного положения тела [1, 2].

В данной главе представлена оценка влияния некоторых патогенетических факторов ГКС на клинический фенотип заболевания, в том числе наличие болевого синдрома.

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России в 2017 г. проведено ретроспективное исследование, включающее 150 пациентов с ГКС. Отбор документации производился с использованием выборочного метода.

Критерии включения: состояния, протекающие с болью и болевыми ощущениями у пациентов с ГКС.

Критерии исключения: перенесенные черепно-мозговые травмы, заболевания соединительной ткани, артериальная гипертензия, заболевания позвоночника (боль в спине), артралгии.

Объем обследования пациентов включал:

- оценку состояния плазменного и тромбоцитарного звеньев гемостаза (активированное частичное тромбопластиновое время (АЧТВ), протромбиновый индекс по Квику, фибриноген, количество тромбоцитов);

- обследование на наличие мутации генов тромбофилии: метилентетрагидрофолатредуктазы (MTHFR:677C/T), метионинсинтазы (MTR:2756G), метионинсинтазыредуктазы (MTRR: A66G), Лейден (FV: 1691 G/A), протромбина (FII: 20210 G/A), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1: 675 5G/4G), тромбоцитарного рецептора фибриногена (PGIIa 1a/1b Leu33Pro), фибриногена (FGB: 455 G/A);

- обследование на активность протеина С и концентрацию свободного протеина S, антитромбин III, активность VIII фактора, волчаночный антикоагулянт, а также антикардиолипидные антитела и антитела к бета-2-гликопротеину I (оба класса IgG и IgM), уровень гомоцистеина в плазме.

Согласно полученным результатам, 19 % (n = 29) пациентов с ГКС испытывают боль. При изучении гендерных особенностей выявлено, что боль чаще встречалась у женщин — 83 % (n = 24). Средний возраст составлял $37,0 \pm 10,3$ лет. Чаще всего встречалась головная боль — 62 %, боль в икроножных мышцах — 24 %, сочетанно (обе локализации) — 7 %; реже встречались такие болевые ощущения, как зуд, жжение, покалывание (парестезии). АЧТВ, протромбиновый

индекс по Квику, фибриноген, количество тромбоцитов оставались либо в пределах нормальных значений, либо незначительно изменены в сторону гиперкоагуляции.

Рассмотрена взаимосвязь генетических маркеров ГКС и возникновения болевого синдрома. При изучении неблагоприятных генотипов у пациентов с ГКС, протекающим с болью, были выделены наиболее часто встречающиеся мутации генов следующих компонентов гемостаза: ингибитор активатора плазминогена (PAI-1) + метилентетрагидрофолатредуктаза (MTHFR) — 31 % (n = 9), MTHFR + метионинсинтаза (MTR) — 38 % (n = 11), фактор свертывания крови V (FV Leiden) — 7 % (n = 2), фактор свертывания крови I (FGB) + MTHFR — 10 % (n = 3). Таким образом, в большинстве случаев регистрировались мутации в генах фолатного цикла (наиболее часто ассоциированные с дефектным геном MTHFR), обуславливающие дефицит фолиевой кислоты.

В 14 % случаев при ГКС, протекающим с болью, определялась гипергомоцистеинемия (ГГЦ).

У 41 % пациентов с ГКС, протекающим с болью, выявлен антифосфолипидный синдром (высокие титры антител к фосфолипидам, антитела к кардиолипину, бета-2-гликопротеину).

Терапия у пациентов с ГКС, протекающим с болью, включала: антикоагулянты (сулодексид, эноксапарин натрия, дабигатран, ривароксабан) — 76 %, препараты фолиевой кислоты — 28 %, антиагреганты — 12 %, внутривенные иммуноглобулины (ВВИГ) — 8 %.

Таким образом, цефалгия и боль в икроножных мышцах могут быть обусловлены ГКС [1, 2]. Многие пациенты безрезультатно наблюдаются с подобными жалобами у различных специалистов, принимают множество анальгетиков, что приводит к значительным затратам, снижает качество жизни больных. Цефалгии при ГКС, как правило, напоминают мигрени [4]. Боли в икроножных мышцах при ГКС (без верифицированных тромбозов) неинтенсивные, постоянные, давящие, сопровождаются чувством распирания; отмечается болезненность при пальпации в области икроножных мышц и сосудисто-нервного пучка голени. Боль может быть обусловлена помимо нарушения свертывания крови по типу гиперкоагуляции также латентным воспалительным процессом в стенках венозных синусов икроножных

мышц и частично глубоких вен, представляющим благоприятный фон для тромбозов [5].

Под воздействием провоцирующего фактора ГКС легко переходит в тромботические состояния [1, 6]. Необходимость ранней диагностики подтверждает тот факт, что головная боль у пациентов с тромбофилией может являться проявлением центрального венозного тромбоза (ЦВТ). По данным литературы, около 22,4 % случаев тромбоза мозговых вен или синусов ассоциировано с тромбофилией [7]. Клиническая картина ЦВТ может включать головную боль, моторный или сенсорный дефицит, судороги, ригидность мышц шеи и, иногда, лихорадку. Встречается чаще у молодых пациентов, детей и новорожденных. Многолетнее исследование, включающее 612 пациентов с дефицитом протеинов S и C, АТ III, мутацией фактора V Leiden (FVL) с тромбозом сагиттального синуса, показало, что среди факторов риска ЦВТ наиболее часто встречались обезвоживание, сепсис, беременность и послеродовый период, травма [8].

Особый интерес представляет наличие у одного и того же больного комбинаций двух и более дефектных генов. Носительство нескольких неблагоприятных аллелей в генах тромбофилических факторов усиливает суммарный риск развития тромбозов, ассоциированных с болью [9]. По данным настоящего исследования было выявлено, что у пациентов с ГКС, протекающим с болью, распространены мутации генов фолатного цикла (MTHFR и MTR). Эти данные подтверждают работы других авторов, где встречаемость полиморфизма C677T гена MTHFR в группе мигрени достоверно выше по сравнению со здоровой популяцией [9]. Выявленное сочетание в генотипе аллелей MTHFR 677T и FGB может предрасполагать к адгезии тромбоцитов к поврежденной сосудистой стенке.

Нуклеотидная замена 677C/T в гене MTHFR является важнейшей предпосылкой развития гипергомоцистеинемии (ГГЦ) и обусловленного этим состоянием поражения сосудистого эндотелия. ГГЦ является ключевым звеном патогенеза головных болей и признана независимым фактором риска развития тромбоза [10]. В ходе проведенного исследования выявлено, что у пациентов с ГКС, протекающим с болевым синдромом, ГГЦ встречается в 14 % случаев.

Наиболее характерным генетическим дефектом, следствием которого является накопление гомоцистеина в крови, считается мутация, обуславливающая выработку термолабильного варианта МТНFR со сниженной активностью [11]. Большинство исследователей показали, что одним из патогенетических звеньев ГГЦ при мигрени может являться окислительный стресс, приводящий к образованию оксида азота, нарушению сосудорасширяющей функции эндотелия сосудов [12]. ГГЦ способствует гиперагрегации (серотонин, высвобождающийся из тромбоцитов, приводит к спазму церебральных сосудов и снижению мозгового кровотока), кроме того, действуя как агонист NMDA-рецепторов, гомоцистеин способствует гипервозбудимости нейронов коры головного мозга и сенситизации болевых рецепторов твердой мозговой оболочки [13]. По данным литературы, генетически обусловленная ГГЦ может являться ключевым звеном патогенеза болевого синдрома у пациентов с тромбофилией, объясняя развитие заболевания воздействием этой аминокислоты на эндотелий сосудистой стенки [14]. В случае выявления ГГЦ у пациента с труднокупируемыми болями необходимо учитывать эффективность терапии препаратами фолиевой кислоты.

Система фибринолиза включает 2 основных компонента: плазминоген и тканевой активатор плазминогена (t-PA). Под действием t-PA в присутствии фибрина плазминоген превращается в активный плазмин, растворяющий фибрин с образованием растворимых продуктов деградации фибрина. PAI-1 (ингибитор активации плазминогена) является антагонистом t-PA. Избыток PAI-1 означает предрасположенность к тромбозу и тромбоэмболии [6]. Однако компоненты фибринолитической системы увеличивают риск развития тромбоза и тромбоэмболии не столько самостоятельно, сколько в сочетании с другими наследственными факторами тромбофилии. В настоящем исследовании около половины пациентов с головной болью имели дефект PAI-1, однако диагностическое значение его невелико, так как в общей популяции распространенность данного полиморфизма также очень высока.

У 41 % пациентов с ГКС, протекающим с болью, выявлены высокие титры антител к фосфолипидам (антитела к кардиолипину,

бета-2-гликопротеину). Антифосфолипидный синдром— аутоиммунное заболевание, относящееся к приобретенным тромбофилиям, включающее симптомокомплекс из рецидивирующих тромбозов и, как правило, акушерской патологии и характеризующееся образованием антифосфолипидных антител: антикардиолипиновых антител и/или волчаночного антикоагулянта, и/или антител к β 2-гликопротеину I [15].

При выявлении носительства генов тромбофилии и антител к фосфолипидам причины цефалгии и боли в конечностях становятся более очевидными и, как правило, успешно поддаются лечению с помощью антикоагулянтной и иммуносупрессивной терапии.

Таким образом, в каждом случае трудно купируемой боли представляется целесообразным скрининг на ГКС, однако необходимо учитывать, что это может быть затруднительным с точки зрения доступности методов и экономических затрат. Лечение ассоциированного с ГКС болевого синдрома должно осуществляться исключительно с помощью патогенетической терапии антикоагулянтами.

Список литературы

1. Воробьев А.И., Васильев С.А., Городецкий В.М., Шевелев А.А., Горгидзе Л.А., Кременецкая О.С., Шкловский-Корди Н.Е. Гиперкоагуляционный синдром: классификация, патогенез, диагностика, терапия. Гематология и трансфузиология. 2016; 3: 116–22.
2. Salvagno G.L., Pavan C., Lippi G. Rare thrombophilic conditions. *Ann Transl Med.* 2018; 6(17): 342.
3. Момот А.П., Цывкина Л.П., Тараненко И.А. и др. Современные методы распознавания состояния тромботической готовности. Барнаул: Изд. Алт. ун-та; 2011. 138 с.
4. Тадтаева З.Г., Скоромец А.А., Кацадзе Ю.Л. Генетические полиморфизмы системы гемостаза при мигрени с аурой у детей. Ученые записки СПбГМУ им. И.П. Павлова. 2009; 2: 48–51.
5. Van Stralen K.J., Rosendaal F.R., Doggen C.M. Minor Injuries as a Risk Factor for Venous Thrombosis. *Arch Intern Med.* 2008; 168(1): 21–6.

6. Момот А.П. Проблема тромбофилии в клинической практике. Российский журнал детской гематологии и онкологии. 2015; 2(1): 36–48.
7. Ahmad A. Genetics of cerebral venous thrombosis. J Pak Med Assoc. 2006; 56(11): 488–90.
8. Pai N., Ghosh K., Shetty S. Hereditary thrombophilia in cerebral venous thrombosis: a study from India. Blood Coagul Fibrinolysis. 2013; 24(5): 540–3.
9. Тадтаева З.Г., Дзанагова Р.О. Молекулярная генетика мигрени. Рос. нейрохир. журн. им. проф. А.Л. Поленова. 2012; 4: 394.
10. Marcus J., Sarnak M.J., Menon V. Homocysteine lowering and cardiovascular disease risk: lost in translation. Can J Cardiol. 2007; 23(9): 707–10.
11. Тадтаева З. Г. Гипергомоцистеинемия при мигрени у детей (обзор). Здоровье — основа человеческого потенциала: проблемы и пути их решения. 2012; 2: 721–30.
12. Tietjen G.E., Al-Qasbi M.M., Athanas K., et al. Altered hemostasis in migraineurs studied with a dynamic flow system. Thromb Res. 2007; 119(2): 217–22.
13. Bianchi A., Salomone S., Caraci F., et al. Role of magnesium, coenzyme Q10, riboflavin, and vitamin B12 in migraine prophylaxis. Vitam Horm. 2004; 69: 297–312.
14. Tietjen G.E., Al-Qasbi M.M., Athanas K., et al. Altered hemostasis in migraineurs studied with a dynamic flow system. Thromb Res. 2007; 119(2): 217–22.
15. Клинические рекомендации по лечению антифосфолипидного синдрома. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». Под ред. Решетняк Т.М. М.: 2013.

НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ ТЕРАПИИ БОЛИ ПРИ ПОРФИРИИ

Интенсивный болевой синдром отмечается при острых порфириях (ОП). Порфирии — это группа наследственных заболеваний (восемь нозологических форм), обусловленных нарушениями активности различных ферментов в цепи биосинтеза гема [1].

В дебюте заболевания после воздействия порфириногенных факторов появляются боли в животе, конечностях, поясничном отделе позвоночника. Интенсивные боли в животе имитируют «острый живот», что может привести к оперативным вмешательствам, которые резко утяжеляют состояние больных [2]. По мере прогрессирования заболевания появляется диффузная мышечная слабость, нарушения чувствительности по типу гипо- и гиперестезий, развиваются парезы и параличи, что зачастую приводит к появлению пролежней, развитию интенсивной скелетно-мышечной боли в шее, пояснице, конечностях, плохо поддающейся обезболиванию [3]. У пациентов с ОП наблюдается яркая неврологическая симптоматика: острая моторно-сенсорная полинейропатия, вовлечение черепных нервов. Для острой стадии характерны психическая лабильность, неадекватность, галлюцинации, судороги [4].

При порфирии необходимо лечение болевого синдрома с учетом существующих ограничений по применению анальгетиков. Основной механизм действия порфириногенных факторов связан с повышенной потребностью в синтезе цитохрома P 450 или других гемопротеинов и, как следствие, интенсификацией синтеза гема, что в условиях недостаточной активности одного из ферментов цикла биосинтеза гема проявляется накоплением токсичных концентраций порфиринов и развитием острого приступа порфирии [1]. Разработан Российский

реестр лекарственных препаратов, применяемых у больных с нарушениями порфиринового обмена (Пустовойт Я.С., Галстян Г.М.), в соответствии с которым необходимо проводить оценку соотношения «польза-риск» от применения каждого лекарственного препарата (на сайтах www.blood.ru и <http://www.critical.ru>) [5].

Выделяют препараты, обладающие очень высокой порфириногенностью, их использование запрещено, так как приводит к тяжелым атакам у всех пациентов ОП. Многие препараты классифицированы как «возможно порфириногенные», чаще всего потому, что информация по их применению у пациентов ОП недостаточна.

В соответствии с вышеуказанным среди обезболивающих выделяют при порфирии препараты, применение которых:

- разрешено: парацетамол, габапентин, промедол;
- неоднозначно (препараты применять с осторожностью и по возможности не использовать): дулоксетин, венлафаксин, мелоксикам, трамадол;
- запрещено: анальгин, напроксен, кетопрофен, ибупрофен, морфин, кодеин (кодеин + парацетамол), лидокаин, карбамазепин, амитриптилин [5].

Фармакотерапия нейропатической боли (НБ) (у пациентов без порфирии), согласно клиническим рекомендациям, разработанным Российским обществом по изучению боли, предполагает использование антидепрессантов (трициклические и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (ИОЗСН)) и антиконвульсантов (среди них габапентин) (сила рекомендаций А), опиоидных анальгетиков, препаратов для местного применения (лидокаин) (сила рекомендаций В) [6].

Таким образом, препаратом выбора для лечения НБ у пациентов с порфирией является габапентин. Препарат также может быть рассмотрен для применения, когда у пациентов с порфирией регистрируются судороги или как дополнение для терапии висцеральной боли [7, 8].

Габапентин впервые был применен в 1993 г. как антиконвульсант, позже, в 2002 г., опубликованы данные исследования, свидетельствующие о таких свойствах габапентина, как предотвращение острой толерантности к опиоидам и снижение уже развившейся

толерантности. Антигипералгезивный эффект обусловлен снижением глутаминергической передачи на уровне спинного мозга и подавлением активности потенциал-зависимых Ca^{2+} каналов, что в совокупности снижает синаптическую передачу. Подтвержден 35 % опиоид-сберегающий эффект габапентина [9]. Габапентин по строению сходен с нейротрансмиттером гамма-аминомасляной кислотой (ГАМК), однако его механизм действия отличается от других препаратов, взаимодействующих с ГАМК-рецепторами (вальпроевая кислота, барбитураты, бензодиазепины, ингибиторы ГАМК-трансаминазы, ингибиторы захвата ГАМК, агонисты ГАМК и пролекарственные формы ГАМК). Он не обладает ГАМК-ергическими свойствами и не влияет на захват и метаболизм ГАМК. Предварительные исследования показали, что габапентин связывается с α_2 - δ -субъединицей вольтаж-зависимых кальциевых каналов и снижает поток ионов кальция, играющий важную роль в возникновении НБ. Другими механизмами действия габапентина при НБ являются уменьшение глутамат-зависимой гибели нейронов, увеличение синтеза ГАМК, подавление, высвобождения нейротрансмиттеров моноаминовой группы. Габапентин в клинически значимых концентрациях не связывается с рецепторами других распространенных препаратов или нейротрансмиттеров, включая рецепторы ГАМКА, ГАМКВ, бензодиазепиновые, глутамата, глицина или N-метил-D-аспартата. Максимальные эффективные дозы габапентина — 1200–3600 мг/сутки (у пациентов с порфирией — меньше), препарат нуждается в медленном индивидуальном титровании дозы начиная с 300 мг/сутки с увеличением при необходимости на 300 мг каждые 5–10 дней. Как правило, габапентин назначают 3 раза в сутки. Побочные эффекты: головокружение, сонливость, сухость во рту, периферические отеки [10].

Примеры эффективного использования габапентина при порфирии описаны в мировой литературе [7, 8], имеется положительный опыт применения габапентина в ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ.

Для лечения острой боли при порфирии разрешен к использованию парацетамол (фармакологическая группа — анилиды). Парацетамол блокирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 преимущественно в ЦНС,

воздействуя на центры боли и терморегуляции. В воспаленных тканях клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ, что объясняет практически полное отсутствие противовоспалительного эффекта. Предполагают также, что препарат селективно блокирует ЦОГ-3, которая находится только в ЦНС. Этим объясняется выраженный анальгетический и жаропонижающий эффект, отсутствие противовоспалительного действия и отрицательного влияния на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Одним из серьезных побочных эффектов парацетамола является гепатотоксичность [11]. Фармакодинамика парацетамола достаточно сложная: большая часть (97 %) препарата метаболизируется в печени. При этом 80 % вступает в реакции конъюгации с глюкуроновой кислотой и сульфатами с образованием неактивных метаболитов, около 17 % подвергается гидроксилированию с образованием восьми активных метаболитов, которые конъюгируют с глутатионом, превращаясь в неактивные метаболиты. При недостатке глутатиона эти метаболиты могут блокировать ферментные системы гепатоцитов и вызывать их некроз [12]. В метаболизме препарата также участвует изофермент CYP2E1. Окисление с участием CYP2E1 приводит к продукции промежуточного метаболита N-acetyl-p-benzo-quinone-imine (NAP-QI), который соединяется с глутатион-S-трансферазой и выводится из организма с мочой. В терапевтических дозах около 4 % парацетамола метаболизируется этим путем, но в больших дозах возникает токсичность, связанная с избыточной продукцией NAP-QI и истощением запасов глутатиона. Образование фермента CYP2E1 такими веществами, как этанол при хроническом алкоголизме, ацетон при голодании, противоэпилептическими и противотуберкулезными препаратами может приводить к нарастанию концентрации NAP-QI [13], что создает высокий риск развития токсичности даже в терапевтических дозах. Последнее необходимо учитывать при одновременном назначении парацетамола с габапентином при порфирии.

При применении тримеперидина (промедол) у пациентов с порфирией необходимо учитывать возможность развития побочных эффектов (см. гл. 4).

Среди нефармакологических методов лечения боли у пациентов с порфирией, улучшающих нервно-мышечное проведение, выделяют лечебную физкультуру и массаж [1–3].

При назначении терапии боли у пациентов с порфирией необходимо проводить последовательную оценку динамики боли, ведение карт и дневников боли. Рекомендовано использование цифровой рейтинговой шкалы (NRS), опросников по нейропатической боли (DN4, LANSS), шкалы неврологического дефицита в ногах (Neuropathy Impairment Score Lower Limb, NIS-LL).

Учитывая развитие острой автономной дисфункции у пациентов с порфирией, являющейся следствием снижения активности n. Vagus [4], интерпретация боли с помощью гемодинамических показателей (АД, ЧСС), индекса ноцицепции и обезболивания (Analgesia Nociception Index, ANI), вегетативного индекса (Vegetative Index, V.I.) или индекса Кердо нецелесообразна.

Список литературы

1. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика. 2018; Т.1: 287–333.
2. Пустовойт Я.С., Галстян Г.М., Савченко В.Г. Диагностическая роль отдельных синдромов и симптомов в семиотике острых порфирий. Гематология и трансфузиология. 2014; 3: 35–9.
3. Яцков К.В., Городецкий В.М., Шулутко Е.М., Глухова Т.Е., Пустовойт Я.С. Интенсивная терапия осложнений острой порфирии. Анестезиология и реаниматология. 2015; 4: 37–42.
4. Пустовойт Я.С., Кравченко С.К., Шмаков Р.Г., Савченко В.Г. Диагностика и лечение острых порфирий. Национальные клинические рекомендации. 2018.
5. Пустовойт Я.С., Сурин В.Л., Зингерман Б.В., Горгидзе Л.А., Гемджян Э.Г., Галстян Г.М. Российский реестр лекарственных препаратов, применяемых у больных с нарушениями порфиринового обмена. URL: <http://www.critical.ru/actual/IT/porphyrias-drugs.htm>

6. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Российский журнал боли*. 2018; 4: 5–40.
7. Tsao Y.C., Niu D.M., Chen J.T., et al. Gabapentin reduces neurovisceral pain of porphyria. *Acta Neurol Taiwan*. 2010; 19(2): 112–5.
8. Mehta M., Rath G.P., Padhy U.P., et al. Intensive care management of patients with acute intermittent porphyria: Clinical report of four cases and review of literature. *Indian J Crit Care Med*. 2010; 14(2): 88–91.
9. Peng P.W., Wijesundera D.N., Li C.C. Use of gabapentin for perioperative pain control — a meta-analysis. *Pain Res Manage*. 2007; 12(2): 85–92.
10. Vidal Справочник лекарственных средств. URL: https://www.vidal.ru/drugs/gabapentin__45283
11. Rumack В.Н. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol Clin Toxicol*. 2002; 40: 3–20.
12. Парацетамол [Электронный ресурс]: Википедия. Свободная энциклопедия. — URL: <https://ru.wikipedia.org/wiki/парацетамол#фармакодинамика> (дата обращения: 03.03.2019).
13. Grady J.G. Droadening the view of acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology*. 2005; 42: 1252–4.

ОСОБЕННОСТИ БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПРИ МИЕЛОПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ

Миелопролиферативные заболевания (МПЗ) — гетерогенная группа заболеваний системы крови клонального происхождения с избыточной пролиферацией миелоидных клеток костного мозга, характеризующихся присутствием соматических «драйверных» мутаций [1]. К МПЗ относят три основные нозологии: истинную полицитемию (ИП), первичный миелофиброз (ПМФ) и эссенциальную тромбоцитемию (ЭТ). Отличительной особенностью клинической картины МПЗ являются серьезные нарушения гемостаза, которые могут проявляться как тромбозами, так и кровотечениями. Боль при МПЗ весьма разнородна: цефалгии, абдоминалгии, эритромелалгии, почечные колики, подагрические боли [2]. Зачастую именно абдоминальные венозные тромбозы могут быть первыми проявлениями МПЗ [3].

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» Минздрава России за период с 2018 по 2019 г. выполнено проспективное исследование, включившее 31 пациента с МПЗ, дебютировавшими с абдоминального болевого синдрома. С целью изучения характера боли использовались: числовая рейтинговая шкала (NRS), опросник боли МакГилла (MPQ), включающий три шкалы: сенсорную (перечень ощущений боли), аффективную (воздействие боли на психику), шкалу, оценивающую интенсивность боли, а также опросник Pain Detect для выявления нейропатического компонента боли [4, 5].

Критериями включения в исследование были: дебют заболевания с абдоминальной боли, обусловленной наличием верифицированной нозологической формы МПЗ: ИП, ПМФ, ЭТ. Пациенты с идиопатическим тромбозом, определяемые наличием мутации гена *Jak2V617F*

в качестве единственного диагностического критерия МПЗ, отнесены к латентным МПЗ.

Учитывались такие показатели, как пол, возраст, присутствие мутации V617F гена Jak2, время от момента появления боли в животе до установления диагноза МПЗ, наличие оперативных вмешательств и других причин, связанных с болью в животе, определение локализации боли, интенсивности боли по числовой ранговой шкале (NRS) от 0 до 10. Изучено связанное с болью поведение: нарушала ли боль сон, как снимали боль пациенты, эффект от терапии обезболивающими и антикоагулянтами.

Для представления данных использованы: медиана (Med) с межквартильным размахом (IQR), среднее арифметическое (M) с 95 % доверительным интервалом (CI) и мода (Mode). Эмпирические распределения представлены частотными гистограммами.

По результатам настоящего исследования: женщин — 20, мужчин — 11; медиана возраста женщин — 43 года, мужчин — 36 лет. Пациенты распределились по следующим подтипам МПЗ: истинная полицитемия, эссенциальная тромбоцитемия, первичный миелофиброз и идиопатический тромбоз (МПЗ не уточненное). Клиническая картина включала в себя: тромбозы портальной вены, селезеночной вены, синдром Бадда — Киари. Латентные МПЗ встречались в 56 % случаев. Мутация Jak2V617F обнаружена у большего числа пациентов (85 %).

Абдоминалгия характеризовала дебют заболевания у данной когорты больных. Локализация боли различная: эпигастрий — 31 %, подвздошная область — 19 %, правое и/или левое подреберье — 25 %, околопупочная область — 6 %, также встречалось сочетание двух областей (эпигастрий и подреберье или подвздошная область).

Большая часть пациентов длительно проходила лечение у различных специалистов. Время до постановки диагноза и начала антикоагулянтной терапии составляло максимально 365 дней, в среднем 1–1,5 месяца (рис. 16.1). В ходе длительного диагностического поиска некоторые пациенты перенесли хирургические вмешательства (в том числе диагностическую лапароскопию).

Характер боли: приступообразный (44 %) и постоянный (56 %). Интенсивность боли (рис. 16.2) по десятибалльной числовой рей-

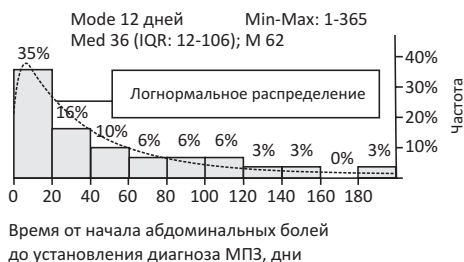


Рис. 16.1. Распределение для времени от первых симптомов абдоминальных болей до установления диагноза МПЗ

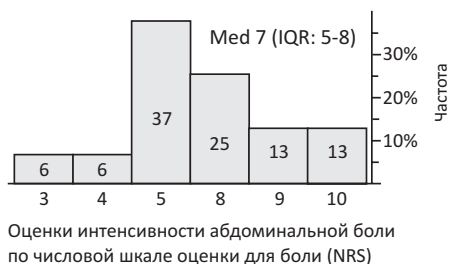


Рис. 16.2. Частота различных оценок интенсивности абдоминальной боли по числовой шкале оценки боли (NRS) у пациентов МПЗ

тинговой шкале от 5 и выше (боль чаще соответствовала умеренной и сильной).

Несмотря на то что по данным опросника МакГилла было выявлено, что индекс частоты выделенных дескрипторов (ИЧВД) и ранговый индекс боли (РИБ) были относительно невелики (это указывает на скудную характеристику и яркость боли), выявлена определенная картина боли у пациентов с МПЗ. По данным сенсорной шкалы не отмечалось большого разнообразия дескрипторов боли, однако все респонденты практически единогласно характеризовали боль как сжимающую, тянущую и ноющую (рис. 16.3). По данным аффективной шкалы все пациенты склонялись к одной дефиниции: боль утомляет и обессиливает.

В результате анализа шкалы Pain Detect: ни один из пациентов не указывал на наличие нейропатической боли.

Примерно в 20 % случаев пациенты отмечали диспепсические расстройства (тошнота, изжога), что также затрудняло диагностику.

Пациенты принимали различные анальгетические препараты, которые либо назначали себе сами, либо их назначал врач (хирург, терапевт). В качестве средства от боли пациенты принимали преимущественно нестероидные противовоспалительные препараты, парацетамол, трамадол. У всех пациентов из-за боли нарушался сон.

На вопрос «Насколько боль способен снять используемый Вами анальгетик?», лишь один пациент ответил, что ощущал эффект, осталь-

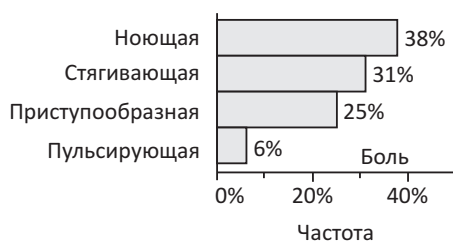


Рис. 16.3. Частота различных характеристик боли, вызванной абдоминальными тромбозами при МПЗ (n = 31). Результаты опроса пациентов по сенсорной шкале опросника МакГилла (MPQ)

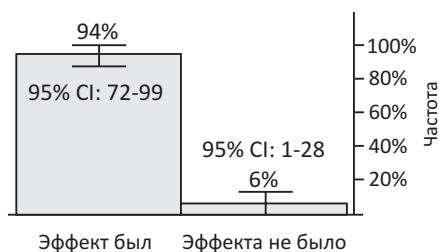


Рис. 16.4. Соотношение больных МПЗ с абдоминалгиями, получивших и не получивших обезболивающий эффект от антикоагулянтов

ные сообщили, что боль от применения анальгетиков практически не отступала. При этом практически все пациенты отметили регресс боли после начала патогенетического лечения — антикоагулянтной терапии (рис. 16.4).

Болевой синдром у пациентов с МПЗ в большинстве случаев патогенетически обусловлен тромботическими осложнениями. Возможны различные локализации формирования тромбов: вены нижних конечностей, церебральные и абдоминальные вены [2]. Тромбозы последних могут развиваться в дебюте МПЗ и являться причиной интенсивных болей животе, которые трудно поддаются диагностике и лечению, приводят к длительным «скитаниям» пациента по лечебным учреждениям, неконтролируемому приему анальгетиков, полипрагмазии. Тромбообразование в венах брюшной полости может происходить в экстра- и интрапеченочных венах с симптомами Бадда — Киари, в портальной системе с вовлечением селезеночной, мезентериальных вен [3]. Подобная клиническая картина чаще встречается у молодых пациентов, преимущественно женщин, может протекать без характерных изменений в периферической крови, что существенно затрудняет диагностику. Абдоминальные венозные тромбозы нередко осложняются циррозом печени, рецидивирующими тромбозами, что объясняет высокую смертность у данной категории пациентов. При ПМФ ведущим симптомом является

спленомегалия, обуславливающая чувство тяжести в левом подреберье, ощущение давления в желудке и кишечнике, периодически возникающие острые боли в животе (острые инфаркты селезенки или периспленит) [1]. Повышенное образование гранулоцитов, в том числе и базофилов, сопровождается появлением так называемых миелопролиферативных симптомов, к которым относится кожный зуд, а также нарушение уратового обмена — гиперурикемия с клиническими проявлениями в виде мочекишечного диатеза, подагры или подагрической полиартралгии. Повышенное образование тромбоцитов и нарушение их функциональных свойств ответственны за происхождение эритро-мелалгий (клинически характеризующихся приступами острых болей в пальцах верхних и нижних конечностей, багровым покраснением кожи), что, безусловно, увеличивает риск развития тромботических осложнений у больных с ИП и ЭТ [3].

Применение различных классов анальгетических препаратов неэффективно при лечении боли при МПЗ. Кроме того, большинство пациентов с МПЗ на ранних стадиях получают различные анальгетики, которые могут осложнять течение заболевания. Больные МПЗ имеют высокий риск как тромбозов, так и кровотечений различных локализаций [2]. На первом месте среди геморрагических осложнений стоят пищеводно-желудочные кровотечения (ПЖК), связанные с язвами желудка и 12-перстной кишки, а также с варикозным расширением вен пищевода как проявления портальной гипертензии. Использование неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) способно усилить гипокоагуляцию путем дезагрегации тромбоцитов и отрицательно воздействовать на слизистую желудочно-кишечного тракта, резко увеличивая риск ПЖК. Учитывая высокий риск тромботических осложнений, частоту артериальной гипертензии у больных МПЗ не рекомендуется использовать также группу селективных НПВП (ингибиторы ЦОГ-2). Интервенционные методы обезболивания с применением инвазивных технологий: лечебно-диагностические блокады, эпидуральные инъекции, интратекальные помпы, нейромодуляция также не рекомендованы в связи с высоким риском развития геморрагических и инфекционных осложнений [6]. Печеночная недостаточность, развивающаяся на фоне

абдоминальных тромбозов (особенно при синдроме Бадда — Киари), ограничивает использование таких неопиоидных анальгетических препаратов центрального действия, как парацетиламинофенол (парацетамол), флупертин (селективного активатора нейрональных калиевых каналов), а также метамизол [7].

Учитывая вышеописанное, пациентам с МПЗ длительное назначение анальгетической терапии нецелесообразно и неэффективно. При обнаружении тромбозов абдоминальных вен необходимо проводить тщательный онкопоиск, генетическое исследование на наличие точечной мутации гена JAK2V612F (замена валина на фенилаланин в положении 617) (в случае отрицательного результата — мутации генов CALR и MPL) и скрининг на наличие тромбофилии. Учитывая патогенез развития болевого синдрома, единственным верным, быстродействующим и эффективно устраняющим болевые ощущения у пациентов с МПЗ является патогенетическое лечение. Последнее включает в себя назначение дезагрегантов, прямых оральных антикоагулянтов, антикоагулянтов непрямого действия (варфариин), циторедуктивное лечение (гидроксикарбамид, препараты интерферона-альфа2 α / β , тромборедуктин) [1, 2].

Таким образом, группа пациентов с МПЗ, дебют которых сопровождается абдоминальным синдромом, относятся к числу заболеваний, где диагностика может представлять трудности у врачей различных специальностей. Знание картины болевых ощущений при МПЗ позволяет избежать серьезных диагностических ошибок и осложнений, вовремя начать терапию.

Список литературы

1. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика. 2018. Т. 2. С. 825–83.
2. Меликян А.Л., Ковригина А.М., Суборцева И.Н., Шуваев В.А., Афанасьев Б.В., Агеева Т.А. и др. Национальные клинические рекомендации по диагностике и терапии Rh-негативных миелопролиферативных заболеваний (истинная полицитемия, эссенциальная тромбоци-

- темия, первичный миелофиброз) (редакция 2018). Гематология и трансфузиология. 2018; 63(3): 275–315.
3. Kalala F., Mamara A., Ioannou M., Speletas M. Transient ischemic attacks as the first presentation of JAK2-V617F positive chronic myeloproliferative neoplasm. *Hematology Rep.* 2012; 4(2): 12.
 4. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63(11): 240–52.
 5. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р., Амелин А.В. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. *Боль*. 2018; 4: 5–41.
 6. Левченко О.К., Шулутко Е.М., Гемджян Э.Г., Городецкий В.М. Тромбоцитопения и послеоперационное обезболивание. *Анестезиология и реаниматология*. 2014; 59(5): 27–32.
 7. Ghanem C.I., Pérez M.J., Manautou J.E., Mottino A.D. Acetaminophen from liver to brain: New insights into drug pharmacological action and toxicity. *Pharmacol Res.* 2016;109:119–131.

ОСОБЕННОСТИ ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ОБЕЗБОЛИВАНИЯ ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Периоперационное обезболивание пациентов с заболеваниями системы крови сопряжено с рядом особенностей ввиду тяжелых нарушений свертывания крови. Ограничения в использовании традиционных методов обезболивания связаны с высоким риском геморрагических осложнений. В настоящей главе представлены возможные пути проведения периоперационного обезболивания с учетом влияния современных обезболивающих препаратов на гемостаз.

В настоящее время, благодаря разработке рекомбинантных VIII и IX факторов свертывания крови, больным с врожденной гипокоагуляцией выполняют высокотравматичные реконструктивно-восстановительные операции на крупных суставах [1]. Различные хирургические вмешательства, в том числе лечебно-диагностические спленэктомии, выполняются пациентам с тромбоцитопенией. Под тромбоцитопенией принято понимать состояние, при котором количество тромбоцитов в крови менее $150 \times 10^9/\text{л}$ [2, 3]. Зачастую в гематологическом стационаре выполняются оперативные вмешательства пациентам с тяжелой тромбоцитопенией менее $20 \times 10^9/\text{л}$ [2, 3]. Хирургические вмешательства у пациентов с ЗСК сопряжены с высоким риском геморрагических осложнений. Анестезиологическое пособие во время операции и послеоперационное обезболивание представляют ряд сложностей и ограничений. Известно, что многие препараты, которые используются для анестезии, угнетают функцию тромбоцитов. В большей степени таким свойством обладает галотан, вызывающий необратимую дезагрегацию тромбоцитов, в меньшей степени — закись азота и современные ингаляционные анестетики [4]. Из препаратов

для внутривенной анестезии дезагрегацию тромбоцитов вызывают пропофол и тиопентал. Наркотические анальгетики и миорелаксанты практически не влияют на систему гемостаза [4, 5].

Современные направления в проведении периоперационного обезболивания также ограничены в гематологической клинике. Применение локальной и/или регионарной анальгезии и использование нестероидных противовоспалительных препаратов в качестве «первого шага» послеоперационного обезболивания (по рекомендациям ВОЗ) абсолютно противопоказаны при гипокоагуляционных состояниях в связи высоким риском развития геморрагических осложнений [1, 2, 6]. Обзор отечественной и зарубежной литературы показал, что сообщений о периоперационном обезболивании пациентов с гематологическими заболеваниями недостаточно. Эта проблема актуальна, требует разработки современных схем обезболивания, не влияющих на гемостаз и эффективно купирующих боль.

В ФГБУ «Гематологическом научном центре» МЗ РФ, в 2014 году, проводилось исследование, включающее 103 пациента с различными ЗСК, которым выполнялись оперативные вмешательства. В проспективное рандомизированное исследование по изучению периоперационных схем обезболивания вошли 36 больных тяжелой формой врожденной гемофилии (А или В) в возрасте от 22 до 57 лет, которым выполнено тотальное эндопротезирование коленного ($n = 28$) или тазобедренного ($n = 8$) суставов и 27 пациентов в возрасте от 29 до 63 лет, страдающих идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (ИТП) ($n = 12$), сублейкемическим миелозом ($n = 5$), апластической анемией (АА) ($n = 4$), различными видами лимфом ($n = 6$), сопровождающимися тромбоцитопенией, которым была выполнена лапароскопическая спленэктомия (ЛСЭ). Всем пациентам операции выполнялись в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии с использованием стандартных схем: премедикация — атропин; вводная анестезия — диприван, фентанил; миорелаксация — тракриум, листенон. Поддержание анестезии: севоран, закись азота, фентанил. Физическое состояние пациентов оценивалось по классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA): состояние 14 пациентов было оценено как ASA III (пациенты с тяжелым системным

некомпенсированным заболеванием), остальные 49 — ASA II (пациенты с системными расстройствами средней тяжести). Наиболее частыми сопутствующими заболеваниями у больных гемофилией являлись гепатит С (n = 34), язвенная болезнь желудка (n = 4), хронический гастрит (n = 19), у пациентов с тромбоцитопенией — медикаментозный синдром Иценко — Кушинга (n = 9), хронический гастрит (n = 17). Ретроспективная часть исследования (60 пациентов) выполнена для выявления опиоидснижающего эффекта схем аналгезии у больных гемофилией.

В предоперационном периоде проводился целевой сбор информации относительно хронического болевого синдрома и приема обезболивающих.

У больных гемофилией в раннем послеоперационном периоде изучали анальгетические свойства и опиоидснижающий эффект следующих схем обезболивания:

- 1) парацетамол (4 г/сутки) + тримеперидин (n = 14);
- 2) кетамин (2 мкг/кг/мин) + парацетамол (4 г/сутки) + тримеперидин (n = 10);
- 3) дексметомидин (0,2–0,7 мкг/кг/час) + тримеперидин (n = 10).

У пациентов с тромбоцитопенией применялись схемы:

- 1) нефопам по 20 мг (внутривенно капельно, в течение часа) каждые 4 часа (100 мг/сутки) + тримеперидин (n = 7);
- 2) парацетамол по 1 г внутривенно капельно каждые 6 часов (суммарная суточная доза — 4 г/сутки) + тримеперидин (n = 10);
- 3) глюкокортикостероиды (ГКС) + парацетамол (4 г/сутки) + тримеперидин (n = 10).

В последнюю группу вошли пациенты, которые получали ГКС в средней дозе от 50 до 75 мг/сутки в схеме лечения основного заболевания. Пациенты всех групп тримеперидин получали по требованию (по 5–10 мг внутривенно струйно). Первое введение препаратов, использованных для обезболивания, проводилось во время анестезии (превентивная аналгезия).

С целью определения эффективности проводимого обезболивания осуществлялся мониторинг боли через 4, 8, 12, 18 часов после операции по визуально-аналоговой (VAS) и числовой рейтинговой шкалам

(NRS). С целью определения влияния анальгетиков на гемостаз до и после их введения выполнялась тромбоэластограмма (ТЭГ) и коагулограмма.

Динамику изменения мониторируемых показателей оценивали по различию средних, используя двусторонний одновыборочной (при отслеживании одной и той же группы) и двухвыборочный (при мониторинговании разных групп) *t*-критерий Стьюдента для множественных измерений. Выбор средней арифметической для характеристики распределений переменных и *t*-критерия для оценки их различия обусловлен свойствами распределений. Для категориальных переменных применили частотный анализ. Для расчетов использовали статистические пакеты IBM SPSS Statistics 21.0, BIOSTAT и SAS 9.3 (применили процедуры TTEST и JLM). Пороговый уровень статистической значимости *p* принят равным 0,05. Данные представлены преимущественно в виде арифметических средних и стандартных отклонений.

Предоперационное анкетирование показало, что в анамнезе у 66 % больных гемофилией были одна или две ортопедические операции в условиях комбинированной эндотрахеальной анестезии с последующим длительным обезболиванием, в том числе наркотическими анальгетиками. В связи с интенсивной болью 29 % опрошенных часто принимали трамадол или омнопон до оперативного вмешательства. Необходимо отметить, что предикторами выраженного болевого синдрома у больных гемофилией, помимо сниженного болевого порога и нарушения толерантности к боли на фоне хронического болевого синдрома и длительного приема анальгетиков, являются также такие характерологические особенности, как реактивная тревожность, повышенная ажитация, нервная возбудимость, ожидание интенсивности боли и выраженная симпатоадреналовая реакция на боль. При опросе пациентов с тромбоцитопениями не отмечалось каких-либо болевых или характерологических особенностей.

Анальгетический и опиоидсберегающий эффект изучаемых схем периоперационного обезбоживания. Сравнение кривых динамики интенсивности боли по шкале NRS у больных гемофилией при разных схемах обезбоживания показывает, что кривые, соответствующие

использованию парацетамола и кетамина, имеют однонаправленность изменения боли (в сторону снижения) от исходной величины к конечной:

1) для схемы обезболивания «парацетамол с тримеперидином»: с 5 до 4 с однократным подъемом до 6 баллов через 8 часов после операции;

2) для схемы «кетамин + парацетамол + тримеперидин»: боль исходно несколько выше, отмечается также снижение с 6 до 4 баллов. При включении в терапию кетамина боль снизилась по сравнению с исходной на 30 % ($p < 0,05$), тогда как без кетамина — на 20 %;

3) для схемы «дексмететомидин + тримеперидин» отмечается изначально сравнительно высокий уровень боли и зарегистрировано дальнейшее его повышение с 6 до 7 баллов. Однако введение дексмдетомидина в послеоперационном периоде способствовало профилактике послеоперационной дрожи, снижению ажитации, возбуждения, тахикардии, нормализации сна у больных гемофилией.

При ретроспективном анализе послеоперационной потребности в наркотических анальгетиках у больных гемофилией (60 пациентов) выявлено, что средняя суточная доза тримеперидина при монотерапии у пациентов, отмечавших послеоперационную боль в диапазоне «средняя — слабая», составила 80 мг. Сравнение этих данных позволяет сделать заключение, что применение разработанной схемы, включающей парацетамол в периоперационном обезболивании больных гемофилией при ортопедических операциях, сопровождается опиоидснижающим эффектом (уменьшение суточной дозы назначаемого тримеперидина в среднем с 80 мг до 45 мг, что составляет примерно 40 %). При использовании дексмдетомидина требуется 70 мг/сутки тримеперидина, т.е. опиоидсберегающий эффект минимальный (рис. 17.1).

Сравнение кривых динамики интенсивности боли при трех разных схемах обезболивания у пациентов с тромбоцитопенией демонстрирует снижение боли: 1) для схемы обезболивания нефопама с тримеперидином: с 5 до 4 по шкале NRS и с 46 до 37 по шкале VAS; 2) для схемы парацетамола с тримеперидином: с 5 до 4 (шкала NRS) и с 43 до 34 (шкала VAS); 3) для схемы ГКС с парацетамолом и тримеперидином: с 2,6 до 2,3 (шкала NRS) и с 21 до 18 (шкала VAS) (рис. 17.2). В сравнении

с двумя первыми схемами обезболивания выделяется третья схема — обезболивание парацетамолом и тримеперидином на фоне лечения ГКС: здесь уровень боли минимальный (2 балла по NRS).

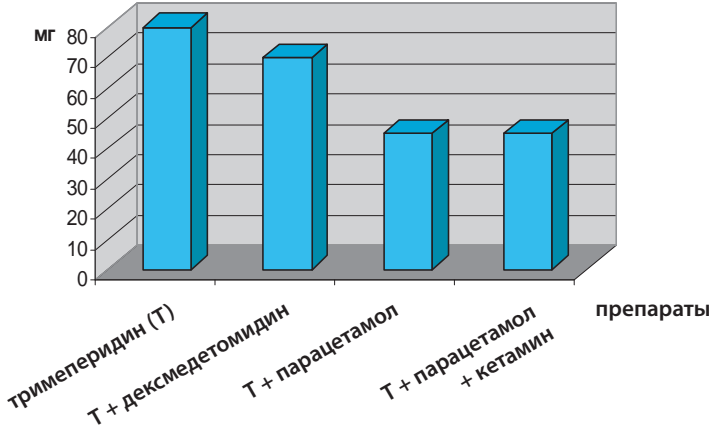


Рис. 17.1. Опиоидсберегающий эффект анальгетиков у больных гемофилией в первые сутки после ортопедических операций (по оси ординат — расход тримеперидина, мг/сутки)

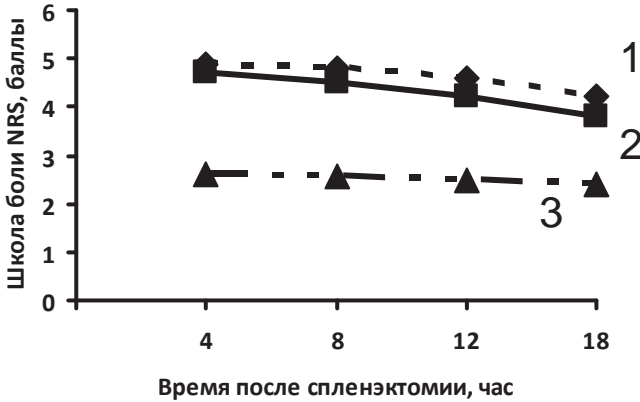


Рис. 17. 2. Динамика боли по шкале NRS у пациентов, перенесших лапароскопическую спленэктомию по поводу заболевания системы крови, протекающего с тромбоцитопенией, при обезболивании по схемам:

1. Нефопам + тримеперидин; 2. Парацетамол + тримеперидин;
3. ГКС + парацетамол + тримеперидин

При сравнении расхода наркотических анальгетиков выявлено, что при применении нефопама средняя суточная доза тримеперидина составила 43 мг, парацетамола — 28 мг, комбинации парацетамола с ГКС — 20 мг (рис. 17.3), т. е. обнаружена четкая тенденция уменьшения количества вводимых наркотических анальгетиков при наличии в схеме обезболивания ГКС.

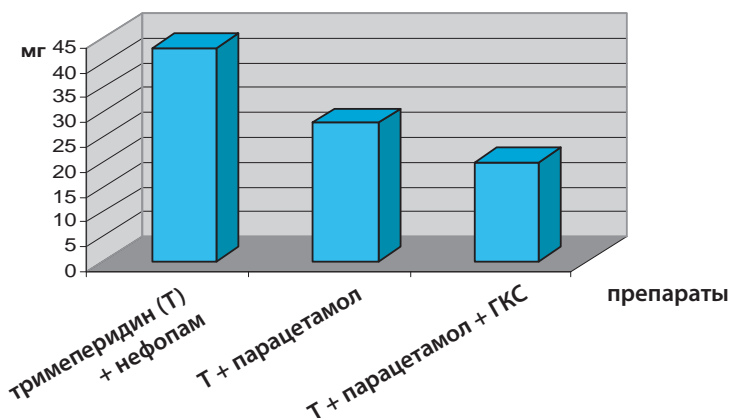


Рис. 17.3. Опиоидснижающий эффект схем анальгезии в первые сутки после ЛСЭ у пациентов с тромбоцитопенией (по оси ординат — расход тримеперидина, мг/сутки)

Побочные эффекты препаратов, используемых для обезболивания

В группе больных, получавших кетамин, наблюдались: длительный период пробуждения после анестезии, неадекватность, спутанность сознания в послеоперационном периоде ($n = 7$), повышение АД и ЧСС ($n = 5$), послеоперационная дрожь ($n = 3$) и рвота ($n = 1$). У всех пациентов, получавших дексмедетомидин, регистрировались гемодинамические нарушения: у 4 из 10 отмечалось снижение АД до 70/40 мм рт. ст. в первые 2 часа введения, что быстро корректировалось уменьшением скорости введения препарата. Гипотензия сопровождалась, как правило, снижением ЧСС, при этом уменьшения ЧСС ниже 80 в минуту не отмечалось. Схема нефопам + тримеперидин применялась только у двух пациентов, страдавших гемофилией.

В обоих случаях введение нефопама приходилось прекращать в связи с развившимся побочным действием — труднокупируемой синусовой тахикардией с ЧСС свыше 140 уд/мин. При использовании нефопама у пациентов с тромбоцитопенией также отмечалась синусовая тахикардия: ЧСС возрастала с $79,86 \pm 14,23$ уд/мин (до введения нефопама) до $112,91 \pm 22,33$ уд/мин ($p = 0,006$) (после введения нефопама).

Наличие гепатита С у больных гемофилией требует особого внимания при назначении им гепатотропных препаратов. Показатели ферментов АЛаТ и АСаТ до введения парацетамола были соответственно $36,3 \pm 19,3$ Ед/л и $40,8 \pm 25,1$ Ед/л, через сутки после его применения: $35,2 \pm 11,4$ Ед/л, и $33,8 \pm 18,2$ Ед/л, т.е. клинически и статистически значимого увеличения активности печеночных ферментов при назначении парацетамола в течение суток не было.

Влияние препаратов, используемых для обезболивания, на гемостаз

Результаты исследования показывают, что показатели ТЭГ (табл. 17.1), значения АЧТВ (у больных гемофилией А и В) и уровень факторов свертывания VIII (у больных гемофилией А) и IX (у больных гемофилией В) до и после введения парацетамола (табл. 17.2) статистически не изменяются. Статистически незначимыми были изменения ТЭГ и у пациентов с тромбоцитопениями до и после введения парацетамола и нефопама (табл. 17.4).

Таблица 17.1.

Показатели тромбоэластограммы до и после введения парацетамола на пике и плато активности факторов VIII и IX (9 пациентов)

Параметр	Норма	Пик активности факторов			Плато активности факторов		
		до	после	p	до	после	p
CI	3–3	$0,66 \pm 1,1$	$1,66 \pm 1,2$	0,04	$0,71 \pm 0,8$	$1,31 \pm 0,9$	0,03
К, мин	2–9	$3,7 \pm 0,8$	$3,0 \pm 0,8$	0,06	$4,1 \pm 2,6$	$3,8 \pm 1,9$	0,39
R, мин	9–27	$12,6 \pm 1,5$	$11,1 \pm 3,3$	0,19	$13,0 \pm 3,6$	$13,7 \pm 3,1$	0,37
МА, мм	44–64	$57,6 \pm 5,7$	$59,6 \pm 6,1$	0,29	$55,7 \pm 8,2$	$57 \pm 7,1$	0,31
Угол, град.	22–58	$44,2 \pm 6,9$	$49,7 \pm 9,1$	0,27	$44,2 \pm 12,2$	$46,7 \pm 12,6$	0,74

Таблица 17.2.

Значения АЧТВ и факторов VIII и IX до и после введения парацетамола (9 пациентов)

Показатель	Норма	До	После	p
АЧТВ, сек	29–34	37,4±5,2	38,8 ± 4,3	0,09
Фактор IX, %	60–90	67,1±2,8	66,5±9,2	0,11
Фактор VIII, %	60–120	119,6±18,2	107,1±13,0	0,12

При применении парацетамола особое внимание уделялось уровню тромбоцитов, так как известно, что в очень редких случаях препарат может вызывать тромбоцитопению [7]. Как показано в таблице 17.3, в течение первых суток наблюдения у всех пациентов сохраняется тромбоцитопения. Практически во всех случаях отмечался «пост-спленэктомический» рост количества тромбоцитов. Лишь у больных апластической анемией уровень тромбоцитов оставался неизменным, что объяснялось особенностями заболевания.

Таблица 17.3.

Изменение числа тромбоцитов до и через 18 часов после спленэктомии

Диагноз (количество больных)	Количество тромбоцитов ($10^9/л$) до СЭ	Количество тромбоцитов ($10^9/л$) через 18 часов после СЭ	p	Трансфузии концентрата тромбоцитов
ИТП (n = 12)	37,67±26,65	100,1±43,59	0,002	–
Сублейкемический миелоз (n = 5)	43,2±35,21	88,4±18,88	0,035	–
АА (n = 4)	37±4,2	34,5±13,4	0,825	+
Лимфомы (n = 6)	88,75±44,89	116±42,29	0,411	–

Таким образом, сложность проведения обезболивания в гематологической клинике обусловлена рядом ограничений и противопоказаний к использованию некоторых видов анальгезии. В главе представлено изучение обезболивающего действия и влияния на гемостаз у гема-

тологических больных практически всех известных на сегодняшний день препаратов, используемых для обезболивания. Полученные данные по эффективности и безопасности применения современных препаратов для послеоперационного обезболивания пациентов с ЗСК суммированы в таблице 17.5.

Таблица 17.4.

Показатели ТЭГ до и после введения нефопама пациентам с тромбоцитопенией

Параметр	Норма	До нефопама	После нефопама	p
R, min	9–27	14,57±4,39	13,14±4,85	0,569
K, min	2–9	6±3,05	6±2,31	0,997
Angle, deg	22–58	33,43±14,02	36±11,75	0,686
MA, mm	44–64	48,71±11,04	46,57±10,44	0,698
CI	-3–3	0,86±1,3	1,75±1,4	0,091

Использование регионарных методов (спинально-эпидуральная анестезия, различные виды блокад) у больных с гипокоагуляцией чревато развитием геморрагических осложнений (гематом, в том числе эпидуральных) [8]. Несмотря на то что в общей популяции процент эпидуральных гематом невелик и регионарные методы анальгезии выполняются пациентам, принимающим антикоагулянты, необходимо осознавать, что преимущества регионарной анестезии должны быть существенно бóльшими, чем риски. Значимое нарушение гемостаза и быстрая элиминация вводимого фактора VIII или IX у больных гемофилией, глубокая тромбоцитопения у пациентов с АА, ИТП, гемобластозами не позволяют предположить этого. Мощное противовоспалительное, анальгетическое, опиоидсберегающее действие НПВП делает их «золотым стандартом» обезболивания [9]. Однако назначение НПВП в гематологии сопряжено с двумя серьезными проблемами: гастропатия и нарушение гемокоагуляции. Как известно, простагландины (PGE1, PGE2), участвуют в сохранении целостности клеток слизистой оболочки желудка, снижают кислотность (усиливают выработку бикарбонатов в желудке), улучшают кровоснабжение, способствуют выработке слизи. Подавление простагландинов при-

Таблица 17.5.

Эффективность и безопасность применения современных анальгетиков у пациентов с заболеваниями системы крови

Фармакологическая группа	Препарат	Обезболивающий эффект	Послеоперационная дрожь	Влияние на гемостаз	Частые побочные эффекты	Рекомендации по использованию препаратов у больных:	
						гемофилией (после ортопедических операций)	тромбоцитопенией (после лапароскопической спленэктомии)
Ингибитор циклооксигеназы в ЦНС	Парацетамол	++	Редко	-	-	+++	+++
Опиоидные анальгетики	Фентанил, тримеперидин	+++	++	-	Наркотическая зависимость, гиперагезия	++	+
Высокоселективный агонист α_2 -адренорецепторов	Дексметомидин	-	-	-	Артериальная гипотензия, брадикардия	+	-
Неконкурентный агонист NMDA-рецепторов	Кетамин	+	++	-	Возбуждение и галлюцинации в периоде выхода из наркоза	+	-
Ингибитор обратного захвата серотонина, норадреналина, дофамина	Нефопам	+	Редко	-	Тахикардия, нарушения ритма, задержка мочеиспускания.	-	+

Фармакологическая группа	Препарат	Обезболивающий эффект	Послеоперационная дрожь	Влияние на гемостаз	Частые побочные эффекты	Рекомендации по использованию препаратов у больных:	
						гемофилией (после ортопедических операций)	тромбоцитопенией (после лапароскопической спленэктомии)
НПВП: неселективные **	Декскетопрофен, диклофенак, мовалис, кетопрофен, кеторолак	++	-	++	Дезагрегация тромбоцитов, повреждение слизистой желудка	-	-
НПВП: Селективные ингибиторы ЦОГ-2*	Найз, целекоксиб, эторикоксиб	++	-	-	Кардиоваскуляр- ные осложнения	-	-
Антиконвульсанты *	Габапентин Прегабалин	+		-	Головокружение, тошнота	-	-

Примечания.

* Действие препарата не изучалось, так как он не имеет форм для внутривенного введения.

** Препараты не использовались вследствие известного отрицательного воздействия на гемостаз и повреждение слизистой желудка.

водит к нарушению их гастропротекторной функции и изъязвлению слизистой оболочки желудка. Эффективность сочетанного применения НПВП и H₂-блокаторов или омепразола (в качестве профилактики вышеуказанных нарушений) остается дискуссионной [10].

Необходимо учитывать, что у пациентов с тромбоцитопенией часты геморрагические гастриты, а хронический гастрит, язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки являются второй по частоте встречаемости патологией у больных гемофилией. Кроме того, НПВП угнетают функцию тромбоцитов, блокируя фермент циклооксигеназу (ЦОГ). Необходимо отметить, что ацетилсалициловая кислота (аспирин) вызывает необратимое влияние на ЦОГ и, соответственно, функцию тромбоцитов, дезагрегация тромбоцитов наблюдается весь период жизни тромбоцитов (6–10 дней) [11]. Остальные НПВП подавляют ЦОГ тромбоцитов временно: функция тромбоцитов возвращается к нормальным значениям через 5 периодов полураспада НПВП. Так, к примеру, если T_{1/2} кеторолака 3–8 часов, то дезагрегация тромбоцитов будет на протяжении 15–40 часов (!), или, если взять самый «короткоживущий» НПВП — диклофенак (T_{1/2} 2 часа), то функция тромбоцитов будет нарушена на протяжении 10 часов, что также немало, когда речь идет о раннем послеоперационном периоде у гематологических пациентов. Таким образом, даже несмотря на временное блокирование агрегации тромбоцитов при использовании НПВП, применение их абсолютно противопоказано у пациентов с системными заболеваниями крови, протекающими с гипокоагуляцией. Полностью отказались использовать в гематологии блокатор ЦОГ-2 задних рогов спинного мозга — метамизол (анальгин). Последний способен угнетать кроветворение: может вызывать агранулоцитоз, что объясняется образованием антител к гранулоцитам, связывающим пиразолон, при повторном введении препарата [12].

Необходимо отметить, что единственным парентеральным путем введения любых препаратов, в том числе анальгетиков, у больных с тяжелыми гипокоагуляционными нарушениями является внутривенный. Внутримышечное введение у пациентов с тромбоцитопениями и гемофилиями чревато развитием серьезных гематом, а в условиях иммунодефицита — инфекционными осложнениями.

Учитывая многокомпонентный механизм послеоперационной боли, перспективным является использование габапептиноидов и ингибиторов ЦОГ-2. Однако в России препараты этих групп имеются лишь в формах для приема внутрь, что затрудняет их использование в периоперационном периоде. Применение у данной категории больных селективных НПВП — ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), не оказывающих влияния на функцию тромбоцитов и слизистую желудка, ограничено в связи с вызываемыми ими побочными эффектами в виде сердечно-сосудистых осложнений (инфаркт миокарда, инсульт) [13]. Большинство пациентов с тромбоцитопенией до операции проводится лечение ГКС, часто осложняющееся артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гиперлипидемией (в рамках медикаментозного синдрома Иценко — Кушинга), т.е. заболеваниями, при которых следует воздерживаться от назначения селективных НПВП.

Эффективность и безопасность применения различных современных анальгетических препаратов (парацетамол, кетамин, дексметометидин, нефопам, тримеперидин) у больных гематологической клиники ранее не изучалась. Больные гемофилией представляют специфическую и сложную группу в плане проведения послеоперационного обезболивания. У них часто наблюдается низкий болевой порог, сформировавшийся из-за вынужденного использования обезболивающих препаратов в связи с хроническим болевым синдромом и после операций по поводу рецидивирующих гемартрозов. Методом выбора при хирургических вмешательствах у больных гемофилией является комбинированная эндотрахеальная анестезия. Послеоперационное обезболивание проводилось с учетом принципов мультимодальной превентивной опиоидсберегающей аналгезии. Исследование показало, что у больных гемофилией эффективное снижение боли в раннем послеоперационном периоде после эндопротезирования коленного или тазобедренного суставов достигается мультимодальной аналгезией с использованием ненаркотического анальгетика парацетамола (4 г/сутки) и тримеперидина (45 мг/сутки).

Парацетамол, по результатам настоящего исследования, обладает 40 % опиоидсберегающим эффектом. При изучении показателей гемостаза на фоне применения парацетамола показано, что препарат может

безопасно использоваться у пациентов с гемофилией и, возможно, с гипокоагуляционными состояниями другого генеза. По данным ТЭГ отмечается даже некоторая тенденция к гиперкоагуляции, что, учитывая исходную гипокоагуляцию и риск кровотечений у больных гемофилией, имеет положительное значение. Изменений активности печеночных ферментов обнаружено не было, следовательно, не выявлено гепатотоксичности парацетамола при применении его в дозе 4 г в течение суток у больных гемофилией и гепатитом С.

Установили, что при включении в периоперационное обезболивание малых доз кетамина при высокотравматичных операциях у больных гемофилией интенсивность послеоперационной боли несколько снижается, однако при этом отмечаются побочные эффекты: спутанность сознания при пробуждении после анестезии, послеоперационная дрожь. Необходимо учитывать, что выбор обезболивания во многом зависит от травматичности операции. Например, кетамин используется, в основном, при операциях с высокой травматичностью. ЛСЭ, по данным литературы, относится к хирургическим вмешательствам со средней травматичностью, поэтому у пациентов с тромбоцитопениями при ЛСЭ кетамин не использовался. При назначении в послеоперационном периоде дексметомидина анальгетического и опиоидсберегающего эффектов не выявлено, однако препарат способствовал снижению ажитации, возбуждения, тахикардии, нормализации сна. При применении дексметомидина не отмечалось послеоперационной дрожи.

Исследование применения нефопама у пациентов с гемофилией было ограничено, так как сопряжено с высоким риском развития трудно купируемой синусовой тахикардии. При периоперационном обезболивании пациентов, перенесших ЛСЭ, нефопам несколько уступает парацетамолу по анальгетическим свойствам и обладает частыми побочными эффектами (тахикардия, жажда). При этом нефопам не влияет на число тромбоцитов, а также на состояние гемостаза, по данным ТЭГ. Отличительной особенностью пациентов с иммунной тромбоцитопенией является то, что большинство из них в предоперационном периоде получали ГКС в рамках терапии основного заболевания [14]. Во время операции этим пациентам продолжали вводить ГКС. Исследованием установлено, что использование ГКС

в схеме обезболивания «парацетамол + тримеперидин» значительно снижает интенсивность послеоперационной боли и уменьшает расход наркотических анальгетиков. Необходимо отметить, что ГКС, помимо противовоспалительного и обезболивающего эффектов, повышают риск инфекционных осложнений вследствие иммуносупрессивного действия. Инфекционные осложнения (в том числе бактериемия, пневмония, парапроктит) возникают достоверно чаще у больных, получающих ГКС (66,2 % против 33,8 %) [15]. Нельзя не учитывать также постспленэктомическую повышенную склонность к инфекционным заболеваниям. В связи с этим лишь с целью усиления обезболивания использование ГКС нецелесообразно. Однако прогнозировать наилучшее обезболивание у больных, получающих периоперационно ГКС, весьма обосновано.

Таким образом, представленные схемы обезболивания могут быть рекомендованы к применению в периоперационном периоде в гематологическом стационаре. Знание особенностей применения мультимодальной анальгезии у пациентов с ЗСК позволяет проводить адекватное обезболивание и раннее восстановление после оперативных вмешательств.

Список литературы

1. Андреев Ю.Н. Многоликая гемофилия. М.: Ньюдиамед; 2006. 232 с.
2. Афанасьев Б.В., Волкова О.Я. Гематология. Руководство для врачей. Санкт-Петербург: СпецЛит; 2008.
3. Михайлова Е.А., Савченко В.Г., Устинова Е.Н. и др. Спленэктомия в программной терапии апластической анемии. Терапевтический архив. 2006; 78(8): 52–7.
4. Kozek-Langenecker S.A. The effects of drugs used in anaesthesia on platelet membrane receptors and on platelet function. *Curr Drug Targets*. 2002; 3(3): 247–58.
5. Fourcade O., Simon M.F., Litt L., et al. Propofol inhibits human platelet aggregation induced by proinflammatory lipid mediators. *Anesth Analg*. 2004; 99(2): 393–8.

6. Бутров А.В, Кондрашенко Е.Н. Пути оптимизации послеоперационного обезболивания. Русский медицинский журнал. 2012; 20(18): 94–8.
7. Moulis G., Sommet A., Sailler L., et al. Drug-induced immune thrombocytopenia: a descriptive survey in the French Pharmacovigilance database. *Platelets*. 2012; 23(6): 490–4.
8. Морган Дж.Эд., Михаил М.С. Клиническая анестезиология. 2-е изд., М.-СПб.: БИНОМ-Невский диалект; 2001. Кн. 1. 396 с.
9. Бутров А.В., Борисов А.Ю. Современные подходы к фармакотерапии послеоперационной боли с применением синтетических опиоидов и ненаркотических анальгетиков. Русский медицинский журнал. 2004; 324: 14–34.
10. Massó González E.L., Patrignani P., Tacconelli S., et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(6): 1592–601.
11. Barkun A.N., Bardou M., Pham C.Q., Martel M. Proton pump inhibitors vs. histamine 2 receptor antagonists for stress-related mucosal bleeding prophylaxis in critically ill patients: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2012; 107(4): 507–20.
12. Цегла Т., Готтшальк А. Лечение боли: справочник. М.: МЕДпрессинформ; 2011. 384 с.
13. Rattray B., Nugent D.J., Young G. Rofecoxib as adjunctive therapy for haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 2005; 11(3): 240–4.
14. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г. и др. Рекомендации российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. *Онкогематология*. 2010; 3: 36–45.
15. Виноградова М.А., Клясова Г.А., Трушина Е.Е. и др. Инфекционные осложнения в дебюте апластической анемии. *Гематология и трансфузиология*. 2007; 52(4): 16–21.

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЕ ОБЕЗБОЛИВАНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ТРОМБОЦИТОПЕНИЕЙ

Тромбоцитопения — часто встречающийся симптом не только у пациентов с заболеваниями системы крови (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура (ИТП), апластическая анемия (АА), лимфосаркома, сублейкемический миелоз и др.), но и у больных инфекционными заболеваниями (вирусный гепатит, ВИЧ-инфекция, мононуклеоз, сепсис), системной красной волчанкой, циррозом печени, а также у беременных при развитии преэклампсии или HELLP-синдрома. Кроме того, тромбоцитопения может наблюдаться как осложнение приема различных лекарственных препаратов (гепарининдуцированная тромбоцитопения, цитостатическое и миелодепрессивное действие противотуберкулезных и противоопухолевых химиотерапевтических препаратов, отдельных антибиотиков). Благодаря развитию трансфузиологии и разработке новых путей коррекции нарушений системы гемостаза появилась возможность оперативного лечения больных с тромбоцитопенией: выполняются различные общехирургические, ортопедические и другие оперативные вмешательства [1].

Наиболее частой лечебно-диагностической операцией при заболеваниях системы крови является спленэктомия (СЭ) [2, 3]. Последняя широко применяется при приобретенных тромбоцитопениях, встречающихся при ИТП (болезнь Верльгофа), угнетении пролиферации клеток костного мозга (АА, отдельные формы острых и хронических лейкозов, лимфосаркома), а также других формах, обусловленных механической травматизацией тромбоцитов (при спленомегалии) [4].

Первая спленэктомия при ИТП открытым способом была выполнена у нас в стране А.Н. Бакулевым в 1927 г., а в 1991 г. проведена первая

лапароскопическая СЭ французским профессором В. Delaitre [2, 5]. При ИТП селезенка вырабатывает антитромбоцитарный патологический иммуноглобулин IgG, непосредственно участвующий в разрушении тромбоцитов. Показанием к началу терапии ИТП является наличие выраженного геморрагического синдрома при числе тромбоцитов ниже $10-30 \times 10^9/\text{л}$. Первой линией терапии ИТП является назначение глюкокортикостероидов (ГКС) в дозе 1 мг/кг массы тела в течение 2–3 недель с последующей постепенной отменой. В случае первично резистентного к ГКС течения болезни проводится терапия внутривенным иммуноглобулином (ВИГ). Терапией второй линии является спленэктомия — на сегодняшний день признанная наиболее эффективным методом лечения ИТП (80 % ремиссий, длительностью более 5 лет у 32 %) [5, 6].

Существует многолетний опыт эффективного применения СЭ при АА — заболевании, при котором имеет место резкое нарушение костномозгового кроветворения, угнетение созревания всех трех ростков кроветворения, что приводит к глубокой периферической панцитопении. Удаление селезенки сопровождается положительной динамикой течения заболевания у 73,3 % больных с нетяжелой АА и у 18,2 % с тяжелой АА. 3- и 5-летняя выживаемость больных с нетяжелой АА после СЭ составила 80 %. СЭ в программе комбинированной терапии АА у взрослых больных в сочетании с циклоспорином А рассматривается как метод лечения нетяжелой АА, альтернативный антилимфоцитарному глобулину. При тяжелой АА спленэктомия может быть включена в программу лечения на первом этапе в случаях непереносимости антилимфоцитарного глобулина или его отсутствия, а на втором этапе лечения с целью преодоления резистентности к проводимой терапии [7–9].

При отсутствии противопоказаний (большие размеры селезенки, спаечный процесс в брюшной полости) лапароскопическая спленэктомия является более предпочтительной по сравнению с открытой спленэктомией, так как является менее травматичным методом [10]. При использовании лапароскопического метода быстрее происходит восстановление после операции, сокращаются сроки госпитализации [11, 12].

Все более частое использование хирургических методов в лечении гематологических заболеваний, где тромбоцитопения и обусловленные ей осложнения играют ведущую роль, делает особенно актуальным выбор таких методов обезболивания как во время операции, так и после нее, которые в наименьшей степени влияли бы на состояние как плазменного, так и тромбоцитарного звеньев гемостаза. Обзор отечественной и зарубежной литературы показывает, что сообщений о периоперационном обезболивании данной категории пациентов практически нет. Имеются лишь отдельные сообщения. По-видимому, применяемые наиболее часто сегодня схемы обезболивания, особенно в послеоперационном периоде, имеют основной целью достижение наибольшего обезболивающего эффекта без учета возможного отрицательного побочного воздействия на систему гемостаза, что, несомненно, чревато развитием осложнений. Высокий риск геморрагических тромбоцитопенических осложнений служит весомым противопоказанием к применению у данной категории больных таких «золотых стандартов» обезболивания, как НПВП или эпидуральная аналгезия.

В 2013 г. в ФГБУ «Гематологический научный центр» Минздрава России проведено исследование, целью которого была разработка эффективной и безопасной схемы периоперационного обезболивания при хирургическом лечении пациентов с тромбоцитопенией. В исследование вошли 27 пациентов (16 женщин и 11 мужчин в возрасте от 29 до 63 лет, медиана — 48 лет), имевших тромбоцитопению, обусловленную различными гематологическими заболеваниями (12 пациентов страдали ИТП, 4 — АА, 6 — различными видами лимфом или лимфосарком, у 5 был диагностирован миелодиспластический синдром). Все пациенты имели исходно число тромбоцитов менее $100 \times 10^9/\text{л}$, а у 11 из 27 исследованных пациентов количество тромбоцитов было ниже $36 \times 10^9/\text{л}$.

Физическое состояние пациентов оценивалось по классификации Американской ассоциации анестезиологов (ASA): 10 оценены как ASA III (пациенты с тяжелым системным некомпенсированным заболеванием), 17 — ASA II (пациенты с системными расстройствами средней тяжести). У 6 пациентов наблюдался геморрагический синдром в виде экхимозов на коже, носовых, десневых кровотечений,

у остальных — геморрагическая сыпь на коже. Все пациенты имели сопутствующие хронические заболевания, среди которых наиболее часто регистрировались осложнения терапии ГКС — сахарный диабет 2 типа, артериальная гипертензия (в рамках медикаментозного синдрома Иценко — Кушинга). Кроме того, регистрировались хронический гастрит, хронический бронхит, мочевиная инфекция, варикозное расширение вен нижних конечностей. Все оперативные вмешательства выполнялись в плановом порядке. При предоперационном осмотре анестезиологом проводился сбор информации относительно наличия хронического болевого синдрома у пациента, употребления наркотических и ненаркотических анальгетиков. В качестве предоперационной подготовки проводилась гастропротекторная терапия (ингибиторы протонной помпы — омепразол), профилактика инфекционных (использование антимикробных препаратов широкого спектра действия, как правило, цефалоспоринов III или IV поколения за 20–30 минут до операционного разреза) и тромбоэмболических (тугое бинтование нижних конечностей накануне операции) осложнений. При глубокой анемии (Hb ниже 70 г/л) проводились трансфузии эритроцитной массы. 10 пациентам, которые до операции получали ГКС, с целью коррекции аутоиммунной тромбоцитопении и профилактики надпочечниковой недостаточности проводилась терапия ГКС (преднизолон в дозе 0,5–1 мг/кг массы тела вводился внутривенно капельно до или сразу после индукции анестезии). В случае выраженного геморрагического тромбоцитопенического синдрома проводилась трансфузия концентрата тромбоцитов в терапевтической дозе (1 единица на 10 кг массы тела) непосредственно перед началом оперативного вмешательства. У 3 из 27 пациентов кровопотеря составила 700–800 мл, у остальных 100–400 мл. Четкой связи величины кровопотери с глубиной тромбоцитопении не отмечалось, чаще она зависела от наличия технических трудностей.

В качестве премедикации пациентам за 12 часов до операции назначался феназепам 2 мг. Всем пациентам спленэктомия выполнялась в условиях эндотрахеальной анестезии с использованием стандартных схем: премедикация — атропин; вводная анестезия — диприван, фентанил (дробно), миорелаксация — тракриум, листенон. Поддержание

анестезии: севоран, закись азота, фентанил (дробно). Длительность анестезии от 1 часа 40 минут до 2 часов 25 минут. Интраоперационное обезболивание проводилось фентанилом (от 0,5 до 1,2 мг), а за 40–50 минут до окончания операции — нефопам (20 мг, внутривенно капельно медленно) или парацетамол (1 г внутривенно капельно).

В послеоперационном периоде проводили обезболивание нефопамом по 20 мг внутривенно капельно в течение часа каждые 4 часа (суточная доза — 100 мг) или парацетамолом по 1 г внутривенно капельно каждые 6 часов (суммарная суточная доза — 4 г). Изучали анальгетические свойства и опиоидсберегающий эффект трех схем послеоперационного обезболивания: 1) нефопам + тримеперидин (n = 7); 2) парацетамол + тримеперидин (n = 10); 3) ГКС + парацетамол + тримеперидин (n = 10). Для оценки боли через 4, 8, 12 и 18 часов после окончания операции использовали параллельно две балльные шкалы: десятибалльную оценочно-цифровую NRS и визуально-аналоговую VAS. При опросе по оценочно-цифровой категориальной шкале NRS пациент дает словесную оценку боли от 0 (нет боли) до 10 (максимальная боль). При использовании визуально-аналоговой непрерывной шкалы VAS (Visual Analog Scale) пациент отмечает на неградуированной линейке (длиной 100 мм) точку, соответствующую боли.

Исследование состояния гемостаза проводилось после выполнения СЭ при помощи тромбоэластографии (ТЭГ). Взятие крови для ТЭГ осуществлялось дважды до введения парацетамола или нефопама и через 15–20 минут после введения, что соответствовало развитию максимальной концентрации препарата. В интервале между двумя пробами не допускалось введение каких-либо других препаратов. Агрегация тромбоцитов не изучалась в связи с глубокой тромбоцитопенией. Оценивался прирост тромбоцитов после проведенной спленэктомии. С целью выявления повышенной кровоточивости у всех пациентов проводилось дренирование брюшной полости, оценивались потери по дренажу в послеоперационном периоде.

Для оценки различия распределений показателей использовали одновыборочный (при мониторинговании одной и той же группы) и двухвыборочный (для разных групп) односторонний критерий Стьюдента. Для оценки динамики изменения боли построили (по

средним значениям) три (по числу изучаемых схем обезболивания) динамических ряда изменения показателя боли. Кривые динамики боли сопоставимы, поскольку измерения проводились для сопоставимых по значимым клинико-демографическим факторам группам в одинаковых условиях (в частности, во всех случаях через одни и те же интервалы времени после СЭ). Для расчетов использовали статистические пакеты SAS 9.3 и SPSS 16.0.2. Результаты представлены преимущественно в виде средних арифметических со стандартным отклонением.

По данным опроса, проведенного накануне операции, никто из пациентов не испытывал хронического болевого синдрома и не применял каких-либо анальгетических препаратов. Злоупотребление алкоголем и использование запрещенных препаратов также отвергалось пациентами.

Сравнение кривых боли по их динамике при трех разных схемах обезболивания показывает, что все три кривые имеют одну и ту же направленность изменения боли в сторону снижения от исходной величины к конечной. Для схемы обезболивания «нефопам + тримеперидин»: с 5 до 4 по шкале NRS и с 46 до 37 по шкале VAS; для схемы «парацетамол + тримеперидин» с 5 до 4 (шкала NRS) и с 43 до 34 (шкала VAS); для схемы «ГКС + парацетамол + тримеперидин» с 2,6 до 2,3 (шкала NRS) и с 21 до 18 (шкала VAS) (рис. 18.1). Из приведенных данных отчетливо следует, что схема обезболивания «ГКС + парацетамол + тримеперидин» статистически значимо отличается от первых двух ($p < 0,05$) — здесь изначально боль минимальная и эффективно продолжается ее снижение.

Сравнение изменения боли по средним линейным трендам (рис. 18.2) показывает, что снижение уровня боли при использовании схемы «парацетамол + тримеперидин» характеризуется не только отсутствием локального пика боли к 12 часам после операции, но и более быстрым за мониторируемый период времени снижением боли в целом по сравнению со схемой обезболивания «нефопам + тримеперидин»: $-0,07$ (угловой коэффициент прямой) и $0,65$ (коэффициент детерминации) против $-0,04$ и $0,26$.

При сравнении расхода наркотических анальгетиков выявлено, что при применении нефопама средняя суточная доза тримеперидина

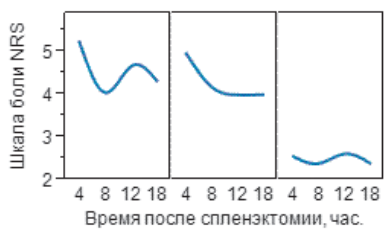


Рис. 18.1. Динамика изменения уровня (средние значения) боли по шкале NRS (в баллах) при трёх схемах обезболивания (слева направо):
 1) нефопам + тримеперидин;
 2) парацетамол + тримеперидин;
 3) ГКС + парацетамол и тримеперидин

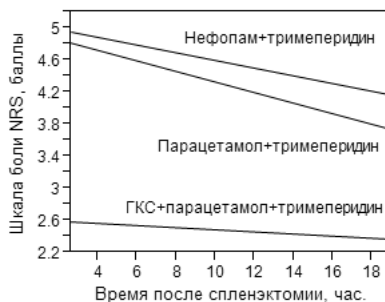


Рис. 18.2. Динамика изменения уровня боли по шкале NRS при трех схемах обезболивания (линейный тренд)

составила 43 мг, парацетамола — 28 мг, при комбинации парацетамола + ГКС — 20 мг.

Частые побочные эффекты наблюдались при использовании нефопама: у 5 из 7 пациентов отмечалась синусовая тахикардия с частотой сердечных сокращений (ЧСС) до 100–150 ударов в минуту (табл. 18.1), что потребовало прекращения введения препарата и даже применения В-адреноблокаторов. Вероятность связи тахикардии с быстрым введением препарата была исключена, скорость введения соблюдалась: внутривенно медленно в течение часа в соответствии с инструкцией по применению. Необходимо отметить, что у этих пациентов не было глубокой анемии (Hb 94–160 г/л), повышенной кровопотери (суммарно за сутки от 150 до 400 мл) и гиповолемии. Среди других побочных эффектов наблюдалась жажда, что психологически тяжело переносилось больными, при том что в первые сутки после операции на брюшной полости прием жидкости per os ограничен. Наличие столь часто регистрируемых побочных эффектов при использовании нефопама вынудило нас ограничить его исследование семью пациентами.

При применении парацетамола особое внимание уделялось изменению числа тромбоцитов, так как в литературе имеются сведения, что этот препарат способен вызывать тромбоцитопению. У большинства оперированных больных на следующие сутки после спленэктомии отмечался прирост количества тромбоцитов. У двух пациентов с

АА число тромбоцитов снизились, что объяснялось в одном случае наличием добавочной селезенки, обнаруженной впоследствии при магниторезонансной томографии органов брюшной полости, и резистентным течением АА — в другом.

Таблица 18.1.

Динамика ЧСС до и после введения нефопама у пациентов с тромбоцитопенией

Пациент	ЧСС до введения нефопама (уд. в минуту)	ЧСС через 10–15 минут от начала инфузии нефопама (уд. в минуту)
1	66	100
2	85	120
3	93	130
4	100	150
5	75	110

Таблица 18.2.

Динамика показателей тромбоцитов до и через 18 часов после СЭ

Диагноз (количество больных)	Количество тромбоцитов ($10^9/\text{л}$) до СЭ	Количество тромбоцитов ($10^9/\text{л}$) через 18 часов после СЭ	P	Трансфузии тромбоцитов
ИТП (n = 12)	37,67±26,65	100,1±43,59	0,002	–
Сублейкемический миелоз (n = 5)	43,2±35,21	88,4±18,88	0,035	–
АА (n = 4)	37±4,2	34,5±13,4	0,825	+
Лимфомы (n = 6)	88,75±44,89	116±42,29	0,411	–

Как видно из таблицы 18.2, в течение первых суток наблюдения у всех пациентов сохраняется тромбоцитопения, т.е. уровень тромбоцитов не превышает $150 \times 10^9/\text{л}$. Существенный статистически значимый прирост количества тромбоцитов через 18 часов после СЭ отмечен в группах пациентов с ИТП и сублейкемическим миелозом. Увеличение количества тромбоцитов наблюдалось также в группе пациентов с

лимфомами, однако оно не было статистически достоверным. В группе больных АА уровень тромбоцитов оставался низким, быстрого прироста не наблюдалось, именно поэтому периоперационно этим пациентам выполнялись заместительные трансфузии тромбоцитов.

Особый интерес представляют результаты исследования влияния анальгетиков на гемостаз. Данные выполненной до и после введения нефопама ТЭГ (табл. 18.3) подтверждают отсутствие какого-либо достоверного воздействия этого анальгетика на гемостаз. При использовании парацетамола по данным ТЭГ (табл. 18.4) отмечалась статистически незначимая тенденция к гиперкоагуляции. Оценка объема послеоперационной кровопотери по дренажу показала, что объем отделяемого был весьма небольшим и практически одинаковым как при использовании нефопама (136 ± 95 мл/сутки), так и парацетамола ($158,9 \pm 102$ мл/сутки). Кровотечений в послеоперационном периоде не возникало.

Таблица 18.3.

Показатели ТЭГ при обезболивании нефопамом

Параметры ТЭГ	Норма	До введения нефопама	После введения нефопама
R, min	9–27	$14,57 \pm 4,39$	$13,14 \pm 4,85$
K, min	2–9	$6 \pm 3,05$	$6 \pm 2,31$
Angle, deg	22–58	$33,43 \pm 14,02$	$36 \pm 11,75$
MA, mm	44–64	$48,71 \pm 11,04$	$46,57 \pm 10,44$
CI	-3–3	$0,86 \pm 1,3$	$1,75 \pm 1,4$

Таблица 18.4.

Показатели ТЭГ при обезболивании парацетамолом

Параметры ТЭГ	Норма	До введения парацетамола	После введения парацетамола
R, min	9–27	$20 \pm 2,8$	$14 \pm 7,78$
K, min	2–9	$10,5 \pm 2,12$	$5 \pm 2,31$
Angle, deg	22–58	$21,5 \pm 4,95$	$31,5 \pm 3,54$
MA, mm	44–64	$41,5 \pm 10,61$	$47 \pm 4,24$
CI	-3–3	-1 ± 2	$-2,3 \pm 3,05$

В качестве иллюстрации приводим два клинических наблюдения.

Пациенту Н., 29 лет, в качестве терапии второй линии ИТП выполнена лапароскопическая спленэктомия. Число тромбоцитов в начале операции — $36 \times 10^9/\text{л}$. Интраоперационная кровопотеря минимальна. Трансфузия концентрата тромбоцитов не проводилась, ГКС не вводились. За 40 минут до окончания операции внутривенно капельно медленно введен нефопам 20 мг, затем нефопам вводился в послеоперационном периоде каждые 4 часа (суммарная доза 100 мг/сутки). При проведении ТЭГ получены следующие значения: до введения нефопама R 15,6 мин, K 8,9 мин, angle 23,2, MA 40,3 мм и на пике действия препарата: R 14,1 мин, K 6,8 мин, angle 28,7, MA 41 мм (рис. 18.3). Таким образом, введение нефопама не оказало какого-либо значимого влияния на гемостаз. Число тромбоцитов через 18 часов после операции составило $130 \times 10^9/\text{л}$, потери по дренажу 50 мл за сутки. При оценке боли по шкалам VAS и NRS через 4, 8, 12, 18 часов после операции получены следующие результаты: 52 и 5, 43 и 4, 67 и 7, 25 и 3 балла соответственно. Таким образом, эффективность обезболивания была достаточной. Расход наркотического анальгетика (тримеперидина) составил 40 мг/сутки. Однако наблюдался побочный эффект применения нефопама — зарегистрирована синусовая тахикардия до 120 ударов в минуту и жажда. При этом признаков гиповолемии не было, объем инфузионной терапии составил 3000 мл за первые послеоперационные сутки.

Пациентка Х., 36 лет, в качестве терапии второй линии ИТП выполнена лапароскопическая спленэктомия. Число тромбоцитов в начале операции — $16 \times 10^9/\text{л}$. На операционном столе введен преднизолон 50 мг, в связи с выраженным спонтанным геморрагическим синдромом перелит концентрат тромбоцитов (7 единиц). Интраоперационная кровопотеря минимальная. За 40 минут до окончания операции введен парацетамол 1 г внутривенно капельно, затем повторно каждые 6 часов (суммарная доза 4 г в сутки). При проведении ТЭГ на высоте действия парацетамола были получены следующие значения: до введения парацетамола R 22,2 мин, K 8,8 мин, angle 24,9, MA 48,6 мм; после, на высоте его действия: R 20,1 мин, K 5,3 мин, angle 29,7, MA 49,7 мм. По дренажу за сутки выделилось 100 мл серозно-геморрагического отде-

ляемого. На следующий день число тромбоцитов составило $170 \times 10^9/\text{л}$. Таким образом, не выявлено отрицательного действия парацетамола на систему гемостаза. При оценке боли по шкалам VAS и NRS через 4, 8, 12, 18 часов после операции получены следующие результаты: 25 и 3, 10 и 1, 22 и 2, 31 и 3 балла соответственно. Из них следует, что на всем протяжении первых послеоперационных суток вследствие применения ГКС и парацетамола боль постоянно оставалась слабой. Наркотические анальгетики не использовались. Побочных эффектов не наблюдалось.

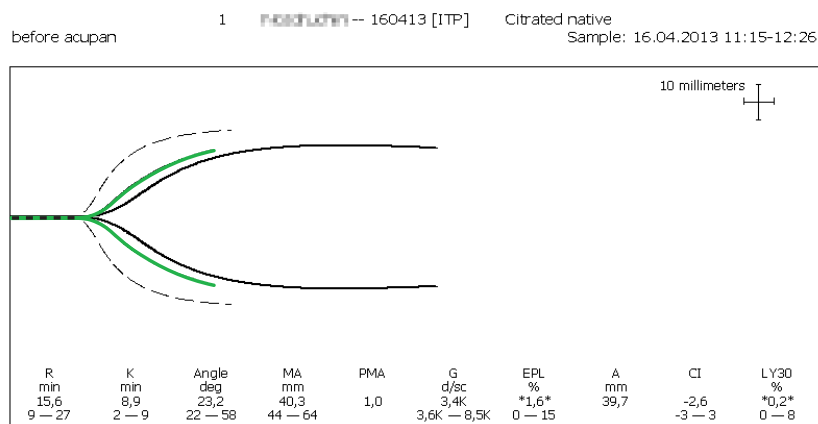


Рис. 18.3. ТЭГ до и после введения нефопама у пациента Н. Черным цветом обозначена исходная ТЭГ, зеленым — ТЭГ, выполненная на высоте действия нефопама. Пунктирной линией обозначена нормальная ТЭГ

Таким образом, у пациентов с нарушениями гемостаза широко распространенные в анестезиологической практике методы обезболивания (спинально-эпидуральная анестезия, НПВП) абсолютно противопоказаны в связи с высоким риском возникновения геморрагических осложнений. Инвазивные методы анестезии могут привести у пациентов с ЗСК к геморрагическим и инфекционным осложнениям [13]. Применение НПВП у больных с низким содержанием тромбоцитов приведет к полному подавлению их агрегации. У пациентов с тромбоцитопенией очень часты геморрагические гастриты, поэтому использование НПВП крайне нежелательно также из-за их отрицательного воздействия на слизистую оболочку

желудка. Применение у данной категории больных селективных НПВП — ингибиторов ЦОГ-2, не оказывающих влияния на функцию тромбоцитов и слизистую желудка, ограничено в связи с кардиоваскулярными осложнениями. Поскольку большей части пациентов до операции проводится зачастую достаточно длительное лечение ГКС, у них могут наблюдаться артериальная гипертензия, сахарный диабет (как проявление синдрома Иценко — Кушинга), т.е. заболевания, при которых еще более нежелательно использование любых НПВП. Необходимо учитывать, что выбор обезболивания во многом зависит от травматичности самой операции. Например, кетамин используется преимущественно при операциях высокой травматичности, в то время как ЛСЭ, по данным литературы [14], относится к хирургическим вмешательствам низкой травматичности.

В настоящем исследовании одним из базисных препаратов мультимодальной анальгезии был выбран ненаркотический анальгетик — парацетамол, обладающий обезболивающим и жаропонижающим эффектом. Парацетамол, не подавляя активности фермента циклооксигеназы на периферии, не воздействует на слизистую желудка и не подавляет агрегацию тромбоцитов, чем выгодно отличается от НПВП. Однако, как уже указывалось, в редких случаях парацетамол может вызывать тромбоцитопению [15, 16]. При лапароскопических операциях многими авторами рекомендуется использование парацетамола в сочетании с НПВП. Однако, учитывая ограничения по использованию НПВП у гематологических больных, имеющих глубокую тромбоцитопению, с целью усиления обезболивающего эффекта при недостаточности действия парацетамола использовали опиоидный анальгетик — тримеперидин. Как показало проведенное исследование, парацетамол обладает достаточным анальгетическим и опиоидсберегающим эффектом, а также выгодно отличается тем, что не влияет (по данным ТЭГ) на тромбоцитарный и плазменный гемостаз. При использовании парацетамола не было отмечено индуцированного им углубления тромбоцитопении.

Для сравнения в качестве еще одного базисного препарата для мультимодальной анальгезии у пациентов с ЗСК, проявлением которого была тромбоцитопения, выбран неопиоидный анальгетик нефопам.

Механизм обезболивающего эффекта нефопама заключается в подавлении обратного синаптосомального захвата серотонина, дофамина и норадреналина, усиления нисходящих тормозных серотонинергических и норадренергических влияний. Отрицательного воздействия на гемостаз и слизистую желудка, как у НПВП, у этого препарата не описано, но в то же время в литературе нет описаний применения нефопама у гематологических больных, его возможного влияния на гемостаз. Полученные нами данные показывают, что нефопам несколько уступает парацетамолу по анальгетическим свойствам и обладает частыми побочными эффектами (тахикардия, жажда). При этом нефопам не влияет на уровень тромбоцитов, а также на состояние гемостаза (по данным ТЭГ).

У пациентов, длительно получающих ГКС, целесообразно продолжить терапию ГКС периоперационно (в связи с риском развития надпочечниковой недостаточности при резком прекращении приема ГКС). Результаты настоящего исследования наглядно демонстрируют, что ГКС в схеме обезболивания «парацетамол + тримеперидин» снижают интенсивность послеоперационной боли.

В то же время необходимо отметить, что ГКС, помимо противовоспалительного и обезболивающего эффектов, повышают риск инфекционных осложнений вследствие своего иммуносупрессивного действия. По данным литературы, инфекционные осложнения (бактериemia, пневмония, парапроктит) возникали достоверно чаще у больных, которым назначали глюкокортикоидные гормоны (66,2 % против 33,8 %) [17]. Описана постспленэктомическая повышенная склонность к инфекционным заболеваниям [3, 6, 8]. В связи с этим лишь с целью усиления обезболивания использование ГКС не оправдано, но при наличии в анамнезе терапии ГКС до операции продолжение их применения будет способствовать оптимальному обезболиванию в послеоперационном периоде.

Таким образом, представленные схемы обезболивания могут быть полезны для терапии острой боли у пациентов с тромбоцитопенией. Знание особенностей применения современных анальгетиков и их комбинаций позволит проводить эффективное обезбоживание и избежать осложнений.

Список литературы

1. Городецкий В.М., Лазаренко М.И., Чететкин А.В. Трансфузиологическая служба многопрофильного лечебного учреждения. Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины. 2007; 6: 39–41.
2. Ковалева Л.Г., Карагюлян С.Р., Колосова Л.Ю. и др. Спленэктомия при сублейкемическом миелозе. Гематология и трансфузиология. 2004; 5: 14–20.
3. Меликян А.Л., Колосова Л.Ю., Соколова М.А. и др. Роль спленэктомии при лечении больных миелофиброзом. Терапевтический архив. 2013; 8: 69–76.
4. Бутров А.В., Городецкий В.М. Общая анестезия при заболеваниях системы крови. М.; 1986. 149 с.
5. Масчан А.А., Румянцев А.Г., Ковалева Л.Г. и др. Рекомендации российского совета экспертов по диагностике и лечению больных первичной иммунной тромбоцитопенией. Онкогематология. 2010; 3: 36–45.
6. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика; 2018. Т. 2. С. 825–83.
7. Михайлова Е.А., Савченко В.Г., Устинова Е.И. Эффективность циклоспорина А в лечении взрослых больных апластической анемией. Терапевтический архив. 2001; 7: 56.
8. Михайлова Е.А., Савченко В.Г., Устинова Е.Н. и др. Спленэктомия в программной терапии апластической анемии. Терапевтический архив. 2006; 78(8): 52–7.
9. Савченко В.Г., Михайлова Е.А., Любимова Л.С. Сравнительная эффективность спленэктомии и терапии антилимфоцитарным глобулином у больных апластической анемией. Терапевтический архив. 1990; 62(7): 76.
10. Карагюлян С.Р., Шавлохов В.С., Галузьяк В.С. и др. Хирургические вмешательства у больных старших возрастных группах при заболеваниях системы крови. В кн.: Гериатрическая гематология. Под редакцией Гриншпун Л.Д., Пивника А.В.. М.; 2011. 312 с.

11. Tanoue K., Okita K., Akahoshi T., et al. Laparoscopic splenectomy for hematologic diseases. *Surgery*. 2002; 131(1): 318–23.
12. Worni M., Schudel H.H., Güller U. Elective splenectomy in adults — preparation, operation, and postoperative treatment. *Ther Umsch*. 2013; 70(3): 171–6.
13. McLure H.A., Trenfield S., Quereshi A., Williams J. Post-splenectomy thrombocytopenia: implications for regional analgesia. *Anaesthesia*. 2003; 58(11): 1106–0.
14. Овечкин А.М., Шифман Е.М. Избранные лекции по регионарной анестезии и лечению послеоперационной боли. М.; 2001. 345 с.
15. Moulis G., Sommet A., Sailler L., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J.L. Drug-induced immune thrombocytopenia: a descriptive survey in the French Pharmacovigilance database. *Platelets*. 2012; 23(6): 490–4.
16. Bougie D.W., Benito AI., Sanchez-Abarca L.I., Torres R., Birenbaum J. Acute thrombocytopenia caused by sensitivity to the glucuronide conjugate of acetaminophen. *Blood*. 2007; 15(8): 3608.
17. Клясова Г.А., Трушина Е.Е., Устинова Е.Н., Михайлова Е.А. Инфекционные осложнения в дебюте апластической анемии. *Гематология и трансфузиология*. 2007; 52(4):16–21.

КОНТРОЛИРУЕМАЯ ПАЦИЕНТОМ АНАЛГЕЗИЯ — СОВРЕМЕННЫЙ МЕТОД ДОЗИРОВАНИЯ ОПИОИДОВ ПАЦИЕНТАМ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Контролируемая пациентом аналгезия (КПА, Patient Controlled Analgesia, PCA) в настоящее время широко применяется во многих странах мира и ассоциируется с лучшими показателями лечения боли [1]. При этом основное преимущество в том, что данный вид обезболивания позволяет пациенту самому проводить аналгезию, не дожидаясь прихода медперсонала. Своевременное введение анальгетика профилактирует развитие интенсивной, труднокупируемой боли [2]. Кроме того, повышается комфорт пациента, снижаются временные затраты медперсонала. Для проведения КПА, как правило, применяют морфин, но могут использоваться и другие анальгетики, в том числе неопиоидные [3].

В ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ с 2015 по 2018 годы метод КПА применялся более чем у 460 пациентов с острым болевым синдромом: в раннем послеоперационном периоде, а также при других состояниях, сопровождавшихся интенсивной болью, при первоначальном подборе необходимых доз опиоидов (в частности, у пациентов с мукозитами ротовой полости, при оказании паллиативной помощи).

КПА проводили с использованием программируемого шприцевого насоса с настраиваемыми врачом параметрами безопасности: болюс — 2 мг морфина (одномоментное введение анальгетика) и локаут-интервал — 10 мин (время блокировки насоса между введениями). С целью безопасного применения КПА опиоидными анальгетиками проводился мониторинг жизненно важных функций организма, а

также проверялось наличие в отделении антидота наркотических анальгетиков (налоксон).



Рис. 19.1. Набор для проведения контролируемой пациентом аналгезии при помощи инфузионного насоса (в комплекте: болюсная кнопка с кабелем, кольцо и лента для крепления болюсной кнопки на кисти пациента, ключ для блокирования держателя шприца и фиксатора плунжера шприца)

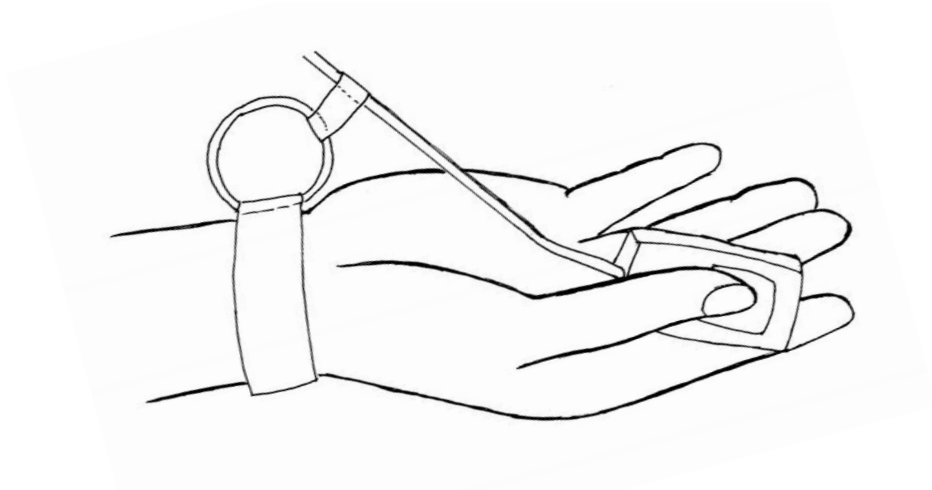


Рис. 19.2. Болюсная кнопка для контролируемой пациентом аналгезии, кольцо и лента для крепления болюсной кнопки и кабеля на кисти пациента (рис. Штырковой С.В.)

Регистрировали удовлетворенность пациента проводимым обезболиванием, фиксировали побочные эффекты. У пациентов, которые получали опиоиды методом КПА, хорошие результаты обезболивания отмечались значительно чаще по сравнению со стандартной схемой введения «при болях». Метод КПА в 82 % случаев положительно оценивался пациентами. Среди нежелательных эффектов регистрировались сонливость (16 %), тошнота и рвота (6,5 %), головокружение (4 %), затруднение мочеиспускания (3 %).

Преимуществом КПА также является безопасность и возможность контроля: интерфейсы перфузора совместимы со многими больничными базами данных. Современный уровень передачи информации обеспечивает непрерывное документирование и хранение данных об инфузионной терапии в электронный файл пациента. Сохранение данных об инфузии на флэш-карте для последующего просмотра и анализа с помощью стандартного программного обеспечения Microsoft. Специальная программа насосов для КПА позволяет проводить центральный мониторинг всех насосов в палате.

Таким образом, метод КПА является современным методом обезболивания у пациентов после обширных хирургических вмешательств и других пациентов с ЗСК, протекающими с острым болевым синдромом.

Список литературы

1. Лебедева Р.Н., Николаев В.В. Фармакотерапия острой боли. М.: Аир-Арт, 1998. 184 с.
2. Abrolat M., Eberhart L.J., Kalmus G., Koch T., Nardi-Hiebl S. Patient-controlled Analgesia (PCA): an Overview About Methods, Handling and New Modalities. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2018; 53(4): 270–80.
3. Chou R., Gordon D.B., de Leon-Casasola O.A., Rosenberg J.M., et al. Guidelines on the Management of Postoperative Pain. *J. Pain.* 2016; 2: 131–57.

НЕМЕДИКАМЕНТОЗНЫЕ МЕТОДЫ ПРОФИЛАКТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ БОЛИ У ПАЦИЕНТОВ С ЗАБОЛЕВАНИЯМИ СИСТЕМЫ КРОВИ

Среди пациентов с заболеваниями системы крови (ЗСК), страдающих болью и коморбидными расстройствами (тревога, депрессия), преобладают больные гемофилией, множественной миеломой, порфирией, различными видами лимфом, а также пациенты, перенесшие трансплантацию костного мозга [1]. В связи со сложностью патогенеза и многообразием видов боли при гематологических заболеваниях наряду с фармакологическими методами лечения противоболевая помощь должна включать лечебную физкультуру (ЛФК), массаж, психотерапию [2]. Основная цель немедикаментозных подходов: улучшение функционального состояния и процессов адаптации организма, а также максимальное вовлечение больного в процесс лечения своей боли.

Пациенты, проходящие лечение по поводу онкогематологических заболеваний, подвергаются сильному физиологическому и психологическому стрессу и, как правило, ведут малоподвижный образ жизни. Эти больные предрасположены к потере скелетной мышечной массы, дисгормональным нарушениям, повышенной утомляемости, болевым ощущениям. Средства ЛФК направлены на уменьшение гипоксии тканей в результате активизации местного и общего кровообращения, редукцию венозного стаза и отеков вследствие активации микроциркуляции, улучшение регуляции водно-солевого обмена и нормализации метаболизма. Отсутствие регулярных физических нагрузок сопровождается целым рядом стрессорных и катаболических процессов. При выраженной гиподинамии ухудшается

деятельность желез внутренней секреции и выработка гормонов, нарушаются суточные биоритмы температуры и колебаний частоты сердечных сокращений. При гиподинамии отмечается преобладание катаболических процессов в мышечной ткани — выявляется атрофия мышечных волокон в скелетной и сердечной мускулатуре. Определяется ухудшение питания миокарда и снижение его функции, а также работы сердечно-сосудистой системы в виде уменьшения венозного возврата крови. Отмечают ухудшение проведения возбуждения в межнейрональных синапсах, а также снижение быстроты действий, мышечной силы, нарушение сенсомоторных процессов, ухудшение равновесия, координации, внимания. Гиподинамия ведет к целому ряду нарушений углеводного, жирового и азотистого обмена. Эти нарушения сопровождаются изменениями интенсивности распада и окисления продуктов метаболизма, снижением синтеза белка и изменением кальциевого обмена, остеопорозом [3].

Результаты исследований показали, что индивидуально подобранные физические упражнения для занятий с онкогематологическими пациентами вполне осуществимы и эффективны: способствуют поддержанию физической работоспособности, увеличивают мышечную силу, что положительно сказывается на эффективности лечебного процесса [4]. Исследование, выполненное в 2018 году в Германии, продемонстрировало положительные эффекты тренировок с электромиостимуляцией (ЭМС) у пациентов онкогематологического профиля. В контролируемом пилотном исследовании принял участие 31 пациент (из них 67 % мужчин; медиана возраста $58,0 \pm 16,7$ лет) с различными ЗСК. В основной группе 22 пациента, которым дважды в неделю в течение трех месяцев выполнялась ЭМС-тренировка, в контрольной — пациенты поддерживали обычную физическую активность. По данным биоимпедансного метода, пациенты основной группы имели более высокую массу скелетных мышц. У пациентов контрольной группы был более высокий процент жировой ткани, отмечалось увеличение триглицеридов в сыворотке крови. Кроме того, регулярные тренировки значительно улучшали физическое состояние, о чем свидетельствует достоверное увеличение дистанции ходьбы за 6 минут в основной группе. Побочных эффектов не наблюдалось [5].

Существуют исследования, подтверждающие возможность и эффективность проведения ЛФК после трансплантации костного мозга [6]. Учитывая состояние больного, не всегда удается проводить занятия даже средней интенсивности. Описано положительное влияние низкоинтенсивной ЛФК на физическое и психическое состояние у пациентов с онкогематологическими заболеваниями, проходящих химиотерапию [7]. Целесообразность повышения физической активности у данной категории больных также заключается в профилактике гиперкоагуляционного синдрома [8].

По данным исследования, проведенного в Американской Клинике Мейо, 68 % больных с длительно (более 5 лет) протекающими лимфомами использовали ЛФК, массаж, медитацию [9]. Пациенты отмечали уменьшение боли, увеличение физической работоспособности, повышение настроения, снижение усталости. В другом американском исследовании [10] показано, что различные техники массажа (включая точечный массаж) у пациентов с серповидно-клеточной анемией, страдающих как острой, так и хронической болью, облегчают боль и повышают качество жизни. Результаты исследования Rexilius S.J. [11] показали значительное снижение тревоги, депрессии и общей утомляемости при применении массажа у пациентов после трансплантации костного мозга. Кроме того, систематический обзор 2017 года показывает не только медицинскую, но и экономическую эффективность нефармакологических (ЛФК, массаж, музыкотерапия, медиация) методов лечения у данной категории пациентов [12].

Применение нефармакологических методов при врожденной гипокоагуляции широко распространено в развитых странах [13]. Повторные кровоизлияния в крупные суставы у больных гемофилией приводят к ограничению физической активности, постепенной инвалидизации, длительным госпитализациям, серьезным социально-экономическим потерям [14]. Разработка препаратов факторов свертывания крови произвела революцию в терапии врожденной гипокоагуляции, позволила увеличить продолжительность и качество жизни этих пациентов, снизила инвалидизацию и смертность [15]. Существенным недостатком является высокая стоимость препаратов и оттого ограничение доступности [16].

Исследование 2018 года, выполненное в Германии, подтвердило медицинскую и экономическую эффективность ЛФК у больных гемофилией [17]. В данном исследовании приняли участие пациенты с гемофилией, регулярно занимающиеся ЛФК в течение 6 месяцев (основная группа), и больные гемофилией, физическая активность которых была обычной (контрольная группа). Отмечено, что в основной группе наряду с повышением качества жизни пациентов произошло снижение использования препарата фактора свертывания крови и уменьшение косвенных затрат (уменьшение визитов к врачу, уменьшение использования обезболивающих препаратов, уменьшение невыходов на работу). Эти данные демонстрируют некоторый прецедентизм: в прошлом больным с гемофилией не рекомендовалось заниматься спортом, их с детства освобождали от физкультуры. В настоящее время спортивная медицина и реабилитация, проводимые в условиях тщательного гемостатического контроля (первичная профилактика), произвели революцию в менеджменте больных гемофилией в развитых странах, уменьшив их заболеваемость и смертность [18]. Обширный систематический обзор 2016 года подтверждает существенную эффективность программ ЛФК у пациентов с врожденной гипокоагуляцией, указывая на преимущества этого: снижение восприятия боли, увеличение мышечной силы и повышение активности, уменьшение количества травм [19].

По итогам немецкого проекта «Гемофилия и лечебная физкультура», заключающегося в оценке эффективности регулярных групповых занятий и самостоятельных домашних тренировок больных гемофилией в течение года, удалось установить, что значительно уменьшается боль, улучшается подвижность в суставах и такие важные физические показатели, как «сила и координация», «выносливость», «гибкость», «ритмичность походки», улучшается проприоцепция [20].

В настоящее время дети с гемофилией, воспитанные по данной системе, могут поддерживать близкое к идеальному физическое состояние, что позволяет им вести полноценный образ жизни, не отличающийся от сверстников. Национальный Фонд Гемофилии выступает за регулярную физическую активность, подчеркивая тот факт, что у неактивных детей с нарушением свертываемости крови

чаще возникает спонтанное кровотечение, чем у активных [21]. Kõiter с соавторами в своем исследовании отметили, что не было никакой связи между занятиями спортом и повышенным риском травмирования, даже при длительных и частых тренировках. Их работа оценивала 99 детей с гемофилией, которые занимались плаванием, теннисом, гимнастикой и аэробикой в среднем 5 раз в неделю. В ходе исследования ни у одного ребенка не развивалось ограничение движений в суставах [22]. По разным данным, для поддержания адекватной мышечной силы и снижения частоты травм требуется не менее 30–120 минут в день 2–4 раза в неделю физической активности для пациентов с гемофилией [23, 24].

В другом исследовании оценивали связь между риском получения травмы и интенсивностью занятий. Показано, что 25 из 44 пациентов с тяжелой формой гемофилии А или В в возрасте от 12 до 25 лет участвовали в физических нагрузках высокой интенсивности, по крайней мере, один раз в неделю, включая игры с мячом, ходьбу и бег. Исследования свидетельствуют о том, что у пациентов, которые участвуют в напряженных физических нагрузках, вероятность возникновения кровотечения не выше, чем у тех, кто участвует в менее напряженных занятиях, при этом увеличение физической активности не приводит к увеличению необходимости в использовании препарата фактора свертывания крови [25]. По данным проведенного исследования в Финляндии в группе, где проводилась регулярная ЛФК, боль по визуально-аналоговой шкале (VAS) снизилась на 26 % по сравнению с контрольной группой, где не проводились занятия. Отмечено, что нелеченая группа чаще показывала обострение [26].

Безусловно, выбор вида физической активности, ее интенсивность и продолжительность должны быть обсуждены с гематологом и врачом ЛФК и предусматривать профилактическое применение концентратов фактора свертывания крови, а также надлежащие меры предосторожности со стороны методистов и инструкторов [2, 13]. Программы ЛФК должны выполняться под присмотром специалистов, все упражнения должны быть подобраны индивидуально с учетом функциональных возможностей каждого пациента, конкретного поражения суставов, нарушений осанки. Идеальным организационным решением являются

специально оборудованные залы на базе медицинских учреждений, где работают врачи-гематологи, скомплектованы группы для различных больных с ЗСК, объединенные общей целью, занятия с которыми проводят опытные инструкторы ЛФК. Нерациональное и чрезмерное применение физических нагрузок у гематологических пациентов может вести к трагическим последствиям. Нагрузка должна быть адекватно подобрана, все движения должны выполняться по мере нарастания сложности, медленно и постепенно, движения запрещено выполнять через боль [3]. Необходимо учитывать, что у некоторых больных, например, страдающих гемофилией, существует хроническое ограничение определенных движений, и «нормальный» объем движения невозможен. В этих случаях цель упражнений состоит в том, чтобы предотвратить дальнейшую утрату функции и вернуть сустав или мышцу к ее обычному состоянию как можно скорее после окончания кровоизлияния [28]. Более подробно описана поэтапная методика восстановления коленного, голеностопного и локтевого суставов при гемартрозах у больных врожденной гипокоагуляцией в работах русских и зарубежных специалистов [27–29]. Примеры физических упражнений для различных групп мышц приведены в приложении.

ЛФК также является мощным психотерапевтическим средством, поскольку осуществляется в условиях активного участия всей личности больного в процессе упражнений и служит средством психофизического воздействия на организм человека. Увеличение в крови при физической нагрузке эндорфинов служит уменьшению боли [3, 4, 29].

В основе психологических направлений терапии боли лежит убеждение, что боль не просто является результатом телесного повреждения, но также имеет психологическую основу и находится под влиянием факторов внешней среды [30]. Психологические методы исследования должны использоваться у пациентов с длительно сохраняющейся, трудно купируемой болью, с коморбидными расстройствами настроения (тревога, депрессия). В психологической поддержке нуждаются пациенты, которым предстоит длительное лечение, множественные оперативные вмешательства, а также тем, кому проводится терапия опиоидными анальгетиками. Негативное мышление пациента может поддерживать или усиливать боль. Благодаря развитию психологических

методик преодоления боли пациент обучается изменять восприятие интенсивности боли, улучшает свою способность справляться с ней и продолжать повседневную активность. Существует ряд психологических подходов к лечению хронической боли: инсайт-ориентированные методы психотерапии, методы поведенческой терапии, метод биологической обратной связи, метод управляемых образов, гипноз и другие [31].

Таким образом, нефармакологические методы лечения у гематологических и онкогематологических больных занимают значимое место в терапии болевых синдромов. Дальнейших исследований требуют частные вопросы интенсивности и частоты тренировок, сопроводительной терапии при различных типах онкогематологических заболеваний.

Список литературы

1. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика; 2018. Т. 1–2.
2. Battaglini C.L. Physical activity and hematological cancer survivorship. *Recent Results Cancer Res.* 2011; 186: 275–304.
3. Левченко К.П. Восстановительная медицина. Фитнес и лечебная физкультура. 2018. 228 с.
4. Dimeo F., Schwartz S., Fietz T., et al. Effects of endurance training on the physical performance of patients with hematological malignancies during chemotherapy. *Support Care Cancer.* 2003; 11(10): 623–8.
5. Schink K., Reljic D., Herrmann H.J., et al. Author information Whole-Body Electromyostimulation Combined With Individualized Nutritional Support Improves Body Composition in Patients With Hematological Malignancies — A Pilot Study. *Front Physiol.* 2018; 18(9): 1808.
6. Mello M., Tanaka C., Dulley F.L. Effects of an exercise program on muscle performance in patients undergoing allogeneic bone marrow transplantation. *One Marrow Transplant.* 2003; 32(7): 723–8.
7. Fukushima T., Nakano J., Ishii S., et al. Low-intensity exercise therapy with high frequency improves physical function and mental and physical symptoms in patients with haematological malignancies undergoing chemotherapy. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2018; 27(6): e12922.

8. Cesarone M.R., Belcaro G., Agus G., et al. Management of superficial vein thrombosis and thrombophlebitis: status and expert opinion document. *Angiology*. 2007; 58: 7–14.
9. Habermann T.M., Thompson C.A., LaPlant B.R., et al. Complementary and alternative medicine use among long-term lymphoma survivors: a pilot study. *Am J Hematol*. 2009; 84(12): 795–8.
10. Bodhise P.B., Dejoie M., Brandon Z., et al. Non-pharmacologic management of sickle cell pain. *Hematology*. 2004; 9(3): 235–7.
11. Rexilius S.J., Mundt C., Erickson Megel M., Agrawal S. Therapeutic effects of massage therapy and handling touch on caregivers of patients undergoing autologous hematopoietic stem cell transplant. *Oncol Nurs Forum*. 2002; 29(3): 35–44.
12. Jafari H., Jannati Y., Nesheli H.M., Hassanpour S. Effects of nonpharmacological interventions on reducing fatigue after hematopoietic stem cell transplantation. *J Res Med Sci*. 2017; 22: 13.
13. Руководство по лечению гемофилии. Публикация Всемирной федерации гемофилии (ВФГ) URL: www.wfh.org
14. Зозуля Н.И., Свирина П.В. Диагностика и лечение гемофилии. Национальные клинические рекомендации. Под ред. акад. В.Г. Савченко. Национальное Гематологическое Общество. 2014. 38 с.
15. Воробьев А.И., ред. Руководство по гематологии. 3-е изд. М.: Нью-диамед; 2005. Т. 3. 416 с.
16. GlobalData. Hemophilia A and B market to approach \$8 billion by 2026. GlobalData Plc. 2017 [cited 2018 Mar 1]. URL: <https://www.globaldata.com/hemophilia-b-market-approach-8-billion-2026> (Accessed 11 April 2018).
17. Koeberlein-Neu J., Runkel B., Hilberg T. Cost-utility of a six-month programmed sports therapy (PST) in patients with haemophilia. *Haemophilia*. 2018; 24(3): 385–94.
18. De la Corte-Rodriguez H., Rodriguez-Merchan E.C. The role of physical medicine and rehabilitation in haemophiliac patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2013; 24(1): 1–9.
19. Schäfer G.S., Valderramas S., Gomes A.R., Budib M.B., Wolff Á.L., Ramos A.A. Physical exercise, pain and musculoskeletal function in patients with haemophilia: a systematic review. *Haemophilia*. 2016; 22(3): 119–29.

20. Czepa D., von Mackensen S., Hilberg T. Haemophilia & Exercise Project (HEP): the impact of 1-year sports therapy programme on physical performance in adult haemophilia patients. *Haemophilia*. 2013; 19(2): 194–9.
21. Anderson A., Forsyth A. National Hemophilia Foundation. Playing it Safe. 2005. URL: <http://www.hemophilia.ca/files/PlayingItSafe.pdf>
22. Köiter J., van Genderen F.R., Brons P.P., et al. Participation and risk-taking behaviour in sports in children with haemophilia. *Haemophilia* 2009;15:686-94.
23. Heijnen L. The role of rehabilitation and sports in haemophilia patients with inhibitors. *Haemophilia*. 2008; 6: 45–51.
24. Seuser A., Böhm P., Wermes C. Early orthopaedic challenges in haemophilia patients and therapeutic approach. *Thromb Res*. 2014; 1: 61–7.
25. Tiktinsky R., Kenet G., Dvir Z., et al. Physical activity participation and bleeding characteristics in young patients with severe haemophilia. *Haemophilia*. 2009; 15: 695–700.
26. Santavirta N., Solovieva S., Helkama O., et al. Musculoskeletal pain and functional ability in haemophilia A and B. *Physiotherapy and rehabilitation in haemophilia patients*. *Rheumatol Int*. 2001; 21(1): 15–9.
27. Осипова Р.О. Лечебная гимнастика для больных гемофилией. 2-е изд. исп. и доп. М.: Аир Арт; 2006. 64 с.
28. Souza J.C., Simoes H.G., Campbell C.S., et al. Haemophilia and exercise. *Int J Sports Med*. 2012; 33(2): 83–8.
29. Малдер К. Лечебная гимнастика для больных гемофилией. Издание Всемирной федерации гемофилии. Всемирная федерация гемофилии. 2006. 46 с.
30. Frischenschlager O., et al. Psychological management of pain. *Disabil. Rehabil*. 2002; 24: 416.
31. Coughtrey A., Millington A., Bennett S., et al. The Effectiveness of Psychosocial Interventions for Psychological Outcomes in Pediatric Oncology: A Systematic Review. *J Pain Symptom Manage*. 2018; 55(3): 1004–17.

ОСНОВНЫЕ ПРИНЦИПЫ ДИАГНОСТИКИ И СРЕДСТВА ЛЕЧЕНИЯ БОЛЕВОГО СИНДРОМА В ГЕМАТОЛОГИИ

1. Диагностика боли

1.1. Основные причины болевого синдрома у гематологических пациентов

- Боль вследствие проявлений/осложнений гематологического заболевания (сдавление опухолью, деструкция кости, отек, воспаление, некроз, изъязвление, инфекция, тромбоз, асептический некроз и т.п.).

- Боль вследствие осложнений лечения гематологического заболевания:

- хирургическое лечение (послеоперационная рана, фантомная боль, спайки, рубцы, отёки);

- химиотерапия (мукозит, полинейропатия, миалгия, асептический некроз, артралгия и др.);

- лучевая терапия (дерматит, мукозит, некроз, фиброз, неврит, плексит, миелопатия и др.).

- Боль как проявление паранеопластического синдрома (артро-, нейро-, миопатии).

- Боль вследствие иммобилизации пациента (пролежни, контрактуры, трофические язвы, запор).

Объективизация и диагностика боли — сложная методологическая проблема, так как боль представляет собой субъективный феномен.

1.2. Этапы обследования пациента

- 1) опрос;

- 2) осмотр;

- 3) оценка боли с помощью инструментальных методов.

Опрос. Первостепенная роль в диагностике болевых синдромов принадлежит подробному расспросу. При опросе необходимо уточнить локализацию боли, интенсивность, длительность, провоцирующие факторы, «закономерность» возникновения, влияние на сон и аппетит, оценить психологический статус, уровень физической активности, использованные ранее методы лечения и их эффективность, побочные эффекты препаратов. Зачастую пациенты забывают сообщить о некоторых фактах своей болезни, в связи с этим как этап опроса (но не замена ему!) используются валидированные международные опросники, посвященные характеристикам боли и влиянию боли на другие сферы жизни (опросники Pain Detect, DN4, LANSS, SF36, опросник МакГилла, Ван Корфа, WOMAC, Освестри, шкала тревоги и депрессии, опросник по оценке качества сна, шкала катастрофизации боли и другие).

Осмотр пациента представляется наиважнейшим и основным методом диагностики для специалиста по боли. Патологические признаки, отмеченные врачом при осмотре, зачастую оказывают существенную роль в определении тактики оказания противоболевой помощи.

На различных этапах диагностики причин болевого синдрома у гематологических пациентов целесообразно по показаниям использовать различные **лабораторные и инструментальные методы:**

- УЗИ мягких тканей, периферических лимфоузлов, брюшной полости, малого таза, артерий и вен конечностей, УЗИ других вовлеченных в болевой процесс областей, доступных для УЗИ;
- Рентгенография грудной клетки, костей, позвоночника, других вовлеченных в болевой процесс областей, доступных для рентгенографии;
- КТ головного мозга, грудной полости, брюшной полости, малого таза, позвоночника, костей, других вовлеченных в болевой процесс областей;
- МРТ головного мозга, грудной полости, брюшной полости, малого таза, позвоночника, костей, других вовлеченных в болевой процесс областей;

- Иные необходимые методы — электрокардиография, ангиография, бронхоскопия, эзофагогастродуоденоскопия, колоноскопия, биопсия из очага поражения с гистологическим, иммуногистохимическим, бактериологическим, иными необходимыми исследованиями.

- Клинический анализ крови развернутый;

- Биохимический анализ крови — общий белок, альбумин, глобулин, мочева кислота, мочеви́на, креатинин, билирубин непрямой, билирубин прямой, калий, натрий, кальций, хлор, щелочная фосфатаза, АСТ, АЛТ, ЛДГ, ГГТ, железо, глюкоза;

- Коагулограмма — АЧТВ, ПВ, ТВ, фибриноген, антитромбин III, протеин С (по показаниям), протеин S (по показаниям), агрегация тромбоцитов (по показаниям), волчаночный антикоагулянт (по показаниям);

- Бактериологические методы исследования.

Помимо стандартных методов, необходимых для выявления или исключения конкретной соматической или неврологической патологии, в диагностике боли при показаниях могут применяться специальные исследования, помогающие «визуализировать» и «объективизировать» боль:

- алгометрия;

- методы диагностики сенсорных расстройств (например, с помощью камертона, алгометра);

- антиноцептивный индекс (ANI);

- количественное сенсорное тестирование: оценка функции А-β волокон (порог вибрационной чувствительности); А-δ волокон (порог холодовой чувствительности, выявление холодовой аллодинии); С-волокон (порог тепловой чувствительности, тепловой боли);

- электромиография;

- электроэнцефалография;

- функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ);

- позитронно-эмиссионная томография;

- определение плазменного уровня стресс-факторов (кортизола, соматотропного гормона, глюкозы, бета-эндорфина);

- другие исследования по показаниям.

Совокупность названных выше этапов обследования позволяет дифференцировать различные виды боли у гематологических пациентов: ноцицептивная соматическая (глубокая или поверхностная), ноцицептивная висцеральная, нейропатическая (периферическая или центральная), смешанная нейропатическая боль и т.д.

Оценка интенсивности боли может проводиться с помощью визуально-аналоговой шкалы VAS (градация интенсивности боли от 0 до 100) или числовой рейтинговой шкалы NRS (градация интенсивности боли от 0 до 10). Интенсивность боли по VAS более 70, как правило, — показание к терапии сильными опиоидами. Целесообразно применение шкал, построенных на разных принципах оценки боли (см. выше) для более точного отражения состояния пациента, проведения динамической оценки течения болевого синдрома, оценки эффективности терапии боли и определения прогноза.

2. Лечение боли

2.1. Основные принципы лечения боли у гематологических пациентов

- применение трехступенчатой схемы обезболивания по рекомендации ВОЗ (назначение ненаркотических анальгетиков при слабой боли, трамадола и кодеина при умеренной боли, и опиоидных анальгетиков морфинового ряда при сильной боли);
- разработка индивидуальных схем обезболивания, с учетом ограничений и противопоказаний, накладываемых особенностями гематологического заболевания (например, полностью отказались в гематологии от применения метамизола, противопоказаны пациентам с гипокоагуляцией неселективные НПВП и т.д.);
- применение мультимодальной аналгезии (одновременное назначение нескольких препаратов с различными механизмами действия, ко-анальгетиков с целью достижения максимального анальгетического эффекта, с учетом патофизиологической основы боли);
- использование превентивной аналгезии — начало базовой терапии до возникновения боли;

- построение схем обезболивания с учетом предпочтительных способов введения в гематологии;
- контроль эффективности и переносимости анальгезирующей терапии, своевременная коррекция.

Обзор препаратов, применяемых для купирования боли у гематологических пациентов:

- Опиоидные анальгетики — морфин, фентанил, ремифентанил, тримеперидин, оксикодон, бупренорфин, дигидрокодеин, трамадол и иные опиоидные анальгетики для терапии боли онкологического профиля (см. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных, 2019 г.);
- Неселективные НПВП (ингибиторы ЦОГ-1, ЦОГ-2) — диклофенак, кетопрофен, декскетопрофен, ибупрофен, кеторолак, лорноксикам;
- Селективные НПВП (ингибиторы ЦОГ-2) — нимесулид, мелоксикам;
- Высокоселективные НПВП (ингибиторы ЦОГ-2) — целекоксиб, эторикоксиб, парекоксиб;
- Анилиды — парацетамол;
- Другие неопиоидные анальгетики — нефопам;
- Антikonвульсанты — габапентин, прегабалин;
- Внутривенные анестетики — кетамин.

2.2. Особенности анальгезии при различных гематологических состояниях/заболеваниях

2.2.1. Обезболивание больных с дефицитом факторов свертывания крови

Всемирная федерация гемофилии (WHF) рекомендует избегать применения неселективных нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП) у больных гемофилией, подчеркивая, что наиболее предпочтительными из НПВП являются ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Существенным достоинством селективных ингибиторов ЦОГ-2 является отсутствие у них антитромбоцитарного эффекта, которое объясняется тем, что тромбоциты содержат только ЦОГ-1.

Лекарственные препараты — ингибиторы ЦОГ-2:

- селективные ингибиторы ЦОГ-2: производные сульфонанилидов: нимесулид (Нимесил, Найз и др.); производные оксикамов: мелоксикам (Амелотекс и др.);

- специфические (высокоселективные) ингибиторы ЦОГ-2 представители коксибов: целекоксиб (Целебрекс), валдекоксиб (Бекстра), эторикоксиб (Аркоксиа), парекоксиб (Династат).

Ингибиторы ЦОГ-2 не превосходят традиционные неселективные НПВП по своей противовоспалительной активности, но обеспечивают большую безопасность применения у пациентов с гипокоагуляцией и заболеваниями желудочно-кишечного тракта (ЖКТ). Для профилактики развития НПВП-индуцированной гастропатии возможно проведение сопутствующей терапии противоязвенным препаратом мизопростолом и/или омепразолом.

Основными побочными эффектами при применении ингибиторов ЦОГ-2 являются кардиоваскулярные осложнения. В связи с этим назначения данного класса препаратов рекомендовано избегать у пациентов с ишемической болезнью сердца, артериальной гипертензией, сахарным диабетом и т.п.

Всемирная федерация гемофилии (WFH) допускает к применению препараты из группы НПВП центрального действия (парацетамол). Парацетамол блокирует ЦОГ-1 и ЦОГ-2 преимущественно в ЦНС, воздействуя на центры боли и терморегуляции. В воспаленных тканях клеточные пероксидазы нейтрализуют влияние парацетамола на ЦОГ, что объясняет практически полное отсутствие противовоспалительного эффекта. Предполагают также, что препарат селективно блокирует ЦОГ-3, которая находится только в ЦНС. Этим объясняется выраженный анальгетический и жаропонижающий эффект, отсутствие противовоспалительного действия и отрицательного влияния на слизистую оболочку желудочно-кишечного тракта. Одним из серьезных побочных эффектов парацетамола является гепатотоксичность. Применение парацетамола у пациентов с гемофилией, страдающих гепатитом С, алкоголизмом, может приводить к печеночной недостаточности, однако частота гепатотоксичности парацетамола в терапевтических дозах до сих пор точно неизвестна. Учитывая высокую частоту гепатита среди больных с гемофилией, при использовании парацетамола должны

соблюдаться дозы и сроки применения, контролироваться функция печени. Также необходимо учитывать нефротоксичность описанных выше препаратов, особенно при длительном их использовании.

При оперативном лечении пациентов с гемофилией эффективное снижение интенсивной боли в раннем послеоперационном периоде после эндопротезирования коленного и тазобедренного суставов достигается мультимодальной анальгезией с использованием парацетамола и опиоидного анальгетика (например, тримеперидина). Первое введение парацетамола выполняется до начала операции. Результаты исследования показателей гемостаза на фоне применения парацетамола позволяют заключить, что препарат не влияет на состояние гемостаза и может безопасно использоваться у пациентов с гемофилией и гипокоагуляционными состояниями другого генеза.

2.2.2. Обезболивание пациентов с тромбоцитопенией

Одним из этапов лечения гематологических заболеваний, сопровождающихся тромбоцитопенией (идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура, апластическая анемия, различные виды лимфом и лейкозов, хронические миелопролиферативные заболевания — сублейкемический миелоз, первичный миелофиброз и другие), зачастую является спленэктомия. Хирургические вмешательства у гематологических пациентов сопряжены с высоким риском геморрагических осложнений. Анестезиологическое пособие во время операции и послеоперационное обезболивание также представляют серьезную проблему, так как многие препараты, применяемые для анестезии, угнетают функцию тромбоцитов — в большей степени галотан, вызывающий необратимую дезагрегацию тромбоцитов; в меньшей степени — закись азота и современные ингаляционные анестетики. Из препаратов для внутривенной анестезии дезагрегацию тромбоцитов вызывают пропофол и тиопентал. Наркотические анальгетики и миорелаксанты практически не влияют на систему гемостаза. Применение регионарных методов (спинально-эпидуральная анестезия, различные виды блокад) и использование НПВП в качестве «первого шага» послеоперационного обезболивания (по рекомендациям ВОЗ) противопоказаны у гематологических пациентов с нарушениями гемостаза (тромбоцитопения, тромбоцитопатия,

гипокоагуляция), глубокой нейтропенией в связи с высоким риском развития геморрагических и инфекционных осложнений.

Наиболее часто компонентами анестезии у гематологических пациентов являются: диприван, фентанил (вводная анестезия); тракриум, листенон (миорелаксация); севоран, фентанил (поддержание анестезии дробно).

В послеоперационном периоде применяются анальгетики, не влияющие на систему гемостаза: парацетамол, нефопам, опиоиды. При применении парацетамола особое внимание уделяется уровню тромбоцитов, т.к. известно, что в очень редких случаях препарат может вызывать тромбоцитопению.

Противопоказано применение у пациентов с тромбоцитопенией неселективных НПВП. Ацетилсалициловая кислота (аспирин) вызывает необратимое влияние на ЦОГ и, соответственно, функцию тромбоцитов (деагрегация тромбоцитов сохраняется в течение всего периода жизни тромбоцитов — 6–10 дней). Остальные неселективные НПВП подавляют ЦОГ тромбоцитов временно: функция тромбоцитов возвращается к нормальным значениям через 5 периодов полураспада НПВП, но, несмотря на лишь временное блокирование агрегации тромбоцитов, применение НПВП абсолютно противопоказано у пациентов с ЗСК, протекающими с гипокоагуляцией.

Применение у пациентов с тромбоцитопенией селективных НПВП — ингибиторов циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2), не оказывающих влияния на функцию тромбоцитов и слизистую желудка, ограничено в связи с вызываемыми ими побочными эффектами в виде кардиоваскулярных осложнений (инфаркт миокарда, инсульт).

Многим пациентам с тромбоцитопенией до операции проводится лечение глюкокортикостероидами (ГКС), осложняющееся артериальной гипертензией, сахарным диабетом, гиперлипидемией (в рамках медикаментозного синдрома Иценко — Кушинга), т.е. заболеваниями, при которых следует воздерживаться от назначения селективных НПВП. Не рекомендуется прерывать использование ГКС в периоперационном периоде у пациентов, длительно получающих терапию последними, учитывая ряд возможных побочных эффектов, связанных с резкой отменой. В то же время возможно

прогнозировать наилучшее обезболивание у больных, получающих периоперационно ГКС. Использование ГКС в схеме обезболивания «парацетамол + опиоидный анальгетик» значительно снижает интенсивность послеоперационной боли и уменьшает расход наркотических анальгетиков.

2.2.3. Основные аспекты лечения боли при гиперкоагуляционном синдроме

При гиперкоагуляционном синдроме различного генеза возможно рассматривать к применению неселективные НПВП (диклофенак, ибупрофен, кетопрофен). Для профилактики развития НПВП-индуцированной гастропатии должен рассматриваться вопрос о проведении сопутствующей терапии противоязвенным препаратом мизопростолом и/или омепразолом. Также необходимо учитывать нефротоксичность НПВП, особенно при длительном их использовании.

2.2.4. Основные аспекты лечения боли при порфирии

В соответствии с Российским реестром лекарственных препаратов, применяемых у больных с нарушениями порфиринового обмена, среди обезболивающих выделяют препараты, применение которых при порфирии:

- разрешено: парацетамол, габапентин, тримеперидин (промедол);
- неоднозначно (препараты применять с осторожностью и, по возможности, не использовать): дулоксетин, венлафаксин, мелоксикам, трамадол;
- запрещено: анальгин, напроксен, кетопрофен, ибупрофен, морфин, кодеин (кодеин + парацетамол), лидокаин, карбамазепин, amitриптилин.

2.2.5 Основные аспекты лечения боли при множественной миеломе

Болевой синдром в костях характерен для множественной миеломы, обусловлен специфическим остеодеструктивным процессом. Для купирования боли, помимо анальгетической терапии, при множественной миеломе применяются бифосфонаты (золедроновая кислота,

памидроновая кислота, клодроновая кислота) и моноклональное антитело деносумаб.

2.2.6. Болевой синдром при введении гранулоцитарно-макрофагального колониестимулирующего фактора (Г-КСФ)

При применении Г-КСФ могут возникать боли в костях, вызванные ускоренной мобилизацией клеток крови из костного мозга. При рутинном применении Г-КСФ во время ХТ или в послекурсовом периоде болевой синдром возникает у 5–10 % пациентов, в основном купируется НПВП. При применении Г-КСФ в процессе мобилизации клеток при проведении аутологичной трансплантации костного мозга / стволовых клеток возникает существенно чаще и требует адекватного обезболивания, в том числе, при необходимости, наркотическими анальгетиками (тримеперидин 10 мг в/в, трамадол 100 мг в/в, фентанил 25 мкг/час трансдермально).

2.2.7. Нейропатическая боль (НБ)

У гематологических пациентов встречаются мононейропатия, полинейропатия, постгерпетическая невралгия, постинсультная боль, опухолевые компрессии спинного мозга. В качестве примера, боль у пациентов с множественной миеломой и плазмоцитомой может быть обусловлена специфическими спонтанными компрессионными переломами позвоночника, остеодеструкциями других локализаций, прорастанием/сдавлением опухоли нервных стволов и мозговых структур. Тяжелые токсические полинейропатии могут являться осложнением специфической химиотерапии, например бортезомибом, талидомидом, винкристином. Боль смешанного генеза — глубокая соматическая ноцицептивная и нейропатическая — зачастую выявляется при гемофилической артропатии.

При выявлении у гематологического пациента НБ возможно рассматривать назначение следующих препаратов:

- первая линия терапии:
 - антидепрессанты (как трициклические антидепрессанты, так и ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина);
 - антиконвульсанты (габапентин, прегабалин, карбамазепин);
- вторая и третья линии терапии:

— опиоидные анальгетики (трамадол, тапентадол, оксикодон, морфин);

— препараты для местного применения (пластыри) с 5 % лидокаином или 8 % капсаицином.

2.2.8. Особенности терапии наркотическими анальгетиками

В каждой клинической ситуации необходимо тщательно отслеживать состояние пациента при проведении терапии наркотическими анальгетиками. В случае развития побочных эффектов рекомендуется снижение дозы и добавление адъювантного препарата. В ситуациях, когда это неэффективно, возможна ротация опиоида в соответствии с дозами конверсии эквивалентности. Эквивалентность морфину является установленной, но примерной величиной, так как существуют индивидуальные особенности и разная восприимчивость к веществу. При этом доза нового опиоида уменьшается на 20–25 % из-за неполной перекрестной толерантности. Расчеты доз при ротации с одного опиоида на другой проводятся через пересчет на морфин пероральный. Подбор эффективной обезболивающей дозы проводится только с морфином короткого действия. После этого пациенту может быть назначен наркотический препарат пролонгированного действия. Морфин короткого действия можно использовать для купирования «прорывной» боли на фоне приема морфина пролонгированного. Индивидуальный подход в назначении опиоидов — выбор анальгетика, подбор дозы, ротация опиоидов, соблюдение последовательности назначения — играет ключевую роль в терапии наркотическими анальгетиками, так как позволяет уменьшить или нивелировать побочное действие препаратов. Помимо наиболее известных, таких как сонливость, тошнота, зуд, сухость во рту, замедление перистальтики кишечника, угнетение дыхания, нестабильность гемодинамики (артериальная гипотензия, брадикардия), задержка мочеиспускания, существенное значение у гематологических пациентов имеют иммуносупрессия, эндокринологические нарушения, гипералгезия. Для купирования побочных эффектов, вызванных передозировкой наркотических анальгетиков, применяется антагонист опиоидных рецепторов — налоксон.

2.2.9. Пути введения анальгетиков

С учетом особенностей гематологических заболеваний, большинству пациентов противопоказано внутримышечное введение анальгетиков и применение регионарной аналгезии ввиду высокого риска геморрагических и инфекционных осложнений при нарушениях свертывания, глубокой нейтропении. Предпочтительно применение неинвазивных форм лекарственных препаратов (таблетки, суппозитории, трансдермальные системы), при необходимости инъекционного применения — подкожное или внутривенное введение.

2.2.10. Нефармакологические методы лечения боли у гематологических пациентов

Исследования подтверждают положительное влияние средне- и низкоинтенсивной лечебной физкультуры (ЛФК) на физическое и психическое состояние у пациентов с онкогематологическими заболеваниями в период химиотерапии и после нее. Преимуществами ЛФК являются снижение восприятия боли, улучшение сна, увеличение мышечной силы и повышение активности, уменьшение количества травм. Необходимо составление индивидуальных программ ЛФК в зависимости от состояния пациента.

2.2.11. Оценка эффективности и переносимости анальгезирующей терапии

Для оценки эффективности и переносимости назначенной терапии болевого синдрома проводятся регулярные опрос и осмотр пациента, контроль лабораторных и инструментальных данных. Необходимо оценивать уровень удовлетворенности пациента проводимым обезболиванием, при необходимости проводить оценку с помощью опросников и шкал, а также внимательно отслеживать возникновение побочных эффектов со своевременной адекватной коррекцией проводимой терапии.

2.2.12. Методы профилактики боли

Необходимо своевременно и адекватно проводить обезбоживание, таким образом предотвращая переход острой боли в хроническую.

Анальгетики следует назначать регулярно по схеме («по часам»), не дожидаясь усиления боли.

2.2.13. Обезболивание гематологических пациентов в конце жизни

Обезболивание в последние дни жизни имеет некоторые особенности, учитывающие имеющийся социально-этический характер. Следует сохранять прием опиоидов в эффективных дозах. В случае если принято решение отменить опиоидный анальгетик, это следует делать путем постепенного снижения дозы, чтобы избежать «прорыва» боли и синдрома отмены. Учитывая, что боль имеет сложный механизм формирования, рекомендуется мультимодальная анальгезия с использованием препаратов с различными механизмами действия. В некоторых случаях у пациентов в конце жизни боль становится «рефрактерной» и не поддается эффективному лечению. В этой ситуации возможно рассматривать дополнительное назначение медикаментозной седации (галоперидол, мидазалам), использование средств для наркоза (кетамин, пропофол) с целью потенцирования обезболивания.

Список литературы

1. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В. Г. Савченко. М.: Практика, 2018.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. Под ред. И.В. Поддубной, В.Г. Савченко. 2018 г.
3. Федеральные клинические рекомендации по лечению хронической персистирующей боли в детской онкогематологии. Румянцев А.Г., Масчан А.А., Кумирова Э.В., 2015 г.
4. Давыдов О.С., Яхно Н.Н., Кукушкин М.Л., Чурюканов М.В., Абузарова Г.Р. и др. Невропатическая боль: клинические рекомендации по диагностике и лечению Российского общества по изучению боли. Российский журнал боли. 2018; 4: 5–40.

5. Пустовойт Я.С., Сурин В.Л., Зингерман Б.В., Горгидзе Л.А., Гемджян Э.Г., Галстян Г.М. Российский реестр лекарственных препаратов, применяемых у больных с нарушениями порфиринового обмена. <http://www.critical.ru/actual/IT/porphyrias-drugs.htm>
6. Hawker G.A., Mian S., Kendzerska T., French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011; 63 (11): 140–151.
7. Witkop M., Lambing A., Divine G., et al. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2011; 18(3): 115–119.
8. Grady J.G. Broadening the view of acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology*. 2005; 41: 1151–1154.
9. Шулушко Е.М., Левченко О.К., Городецкий В.М., Гемджян Э.Г., Коняшина Н.И., Кречетова А.В. Обезболивание больных гемофилией при ортопедических операциях. *Терапевтический архив*. 2014; 86(5): 56–61.
10. Srivastava A., Brewer E.P., Mauser-Bunschoten E.P., et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19(1): 1–47.
11. Михайлова Е. А., Савченко В. Г., Устинова Е. Н., Виноградова М. А. и др. Спленэктомия в программной терапии апластической анемии. *Терапевтический архив*. 2006; 78(8): 52–57.
12. Fourcade O., Simon M. F., Litt L., Samii K., Chap H. Propofol inhibits human platelet aggregation induced by proinflammatory lipid mediators. *Anesth Analg*. 2004; 99(2): 393–398.
13. Бутров А.В., Кондрашенко Е.Н. Пути оптимизации послеоперационного обезболивания. *Русский медицинский журнал*. 2012; 20(18): 94–98.
14. Moulis G., Sommet A., Sailler L., Lapeyre-Mestre M., Montastruc J.L. Drug-induced immune thrombocytopenia: a descriptive survey in the French Pharmacovigilance database. *Platelets*. 2012; 23(6): 490–494.

15. Massó González E.L., Patrignani P., Tacconelli S., et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(6): 1592–1601.
16. American Society of Clinical Oncology 2017. All rights reserved. www.asco.org/chronic-pain-guideline
17. Клинические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у взрослых пациентов при оказании паллиативной медицинской помощи. 2016. <http://cr.rosminzdrav.ru>
18. Практические рекомендации по лечению хронического болевого синдрома у онкологических больных. Российское общество клинической онкологии. 2019.

ПРИЛОЖЕНИЯ

**Рекомендации по периоперационному ведению больных гемофилией
(одобрены обществом анестезиологии и интенсивной терапии
OrphanAnesthesia)**

**Anaesthesia recommendations for patients suffering from
Haemophilia A**

Disease name: Haemophilia A

ICD 10: D66

Synonyms: Classic haemophilia or Factor VIII deficiency

Disease summary: Haemophilia A is a rare inherited X-linked recessive bleeding disorder, resulting from factor VIII deficiency and characterized by intra-articular and intramuscular bleeding. There are numerous different mutations, which cause haemophilia A. Due to differences in the gene involved (and the subsequent resulting protein), patients with haemophilia (PWH) have varying levels of factor VIII clotting activity. Individuals with less than 1 % FVIII clotting activity are classified as having ‘severe’ haemophilia, those with 1–5 % as ‘moderate’, and those with between 5–40 % as mild. Most severe haemophilia patients require regular supplementation with intravenous recombinant or plasma derived Factor VIII concentrate (prophylaxis).

Typical surgery

Orthopaedic surgery: Haemarthrosis involving hip and shoulder joints (ball & socket joints) is uncommon in haemophilia. A ‘diagnosis’ of hip haemarthrosis is often a misdiagnosis of an iliopsoas muscle bleed.

Total knee replacement or total elbow replacement, and ankle arthrodesis (all hinged joints) are the most common haemophilia related surgical interventions. Surgery for non-haemophilia related conditions, (e.g. hernia repair, appendectomy, cholecystectomy) are also, not uncommonly, performed in PWH.

Type of anaesthesia

General anaesthesia has to be administered as total intravenous anaesthesia. All intravenous and volatile anaesthetics can be used.

Regional or neuraxial anaesthesia are best avoided as there is a high risk of haemorrhagic complications, such as epidural hematoma. Local anaesthetic infiltration with lignocaine is very commonly used for minor procedures such as dental extractions in PWH, after adequate factor replacement therapy.

Necessary additional diagnostic procedures (preoperative)

Haemophilia A is a blood disorder and therefore diagnosis of the condition requires the evaluation of relevant blood tests. Routine laboratory tests of blood coagulation, FVIII and von Willebrand factor assays should be performed for evaluating presence of hemophilia. Thromboelastography and thromboelastometry have no role in the day-to-day diagnosis or management of uncomplicated haemophilia. They are used in a limited number of Centres to guide the choice or use of bypassing agents (FEIBA or recombinant FVIIa) in haemophilia patients with inhibitors. Otherwise, TEGs and other global haemostatic assays have no recognised role in either the diagnosis or routine management of haemophilia. Routine coagulation profile, including activated Partial Thromboplastin Time (aPTT), Prothrombin time, fibrinogen activity (Clauss assay), plasma factor VIII (FVIII) concentration and Factor VIII inhibitors. The APTT and PT, while useful in the initial evaluation of a patient with suspected haemophilia, are generally irrelevant tests once the diagnosis of haemophilia has been established. Hepatitis C virus (HCV) has been the major cause of liver disease in haemophilia. Blood samples must be obtained for ALT, AST, HCV antibody, HCV genotype, HIV antibody, platelet count, haemoglobin. HCV and HIV viral loads are only required if patients have tested positive for the respective antibody.

Particular preparation for airway management

Our own retrospective data showed a very rare case of difficult intubation. There is no increase in risk of aspiration.

Particular preparation for transfusion or administration of blood products

Hemophilia A is a disorder caused by missing or defective factor VIII, a clotting protein, so there is a high risk of bleeding if peri-operative factor replacement is inadequate. There may be a higher requirement for blood

products during surgery. Patients with haemophilia A must be provided factor VIII (FVIII) concentrates. Haemophilia patients have no excess requirements for fresh frozen plasma (FFP) or packed red cells compared to non-haemophilia patients, provided peri-operative FVIII replacement has been adequate. Cryoprecipitate, (which contains FVIII, von Willebrand factor and fibrinogen) is used in the treatment of haemophilia A only when and where FVIII concentrates are not available. It is only necessary to have these blood products (FFP, packed red blood cells, cryoprecipitate) on standby, and used only as and when needed. With adequate preparation, they are usually not required. Haemophilia A inhibitor patients must be treated with Recombinant FVIIa or FEIBA (activated prothrombin complex concentrate). Recombinant FVIIa or FEIBA (Factor Eight Inhibitor Bypassing Agent) are licensed for the on-demand treatment of bleeding episodes and the prevention of bleeding in surgery or invasive procedures in patients with congenital haemophilia with inhibitors.

Particular preparation for anticoagulation

Patients with mild haemophilia A can sustain near normal, or even normal levels of FVIII post-operatively as a result of the acute phase response to surgery. Such patients are as prone to post-operative venous thrombosis as non-haemophilia patients.

Particular precautions for positioning, transport or mobilisation

Some patients may have difficulty with mobility associated with hemarthroses. It depends on degree of arthropathy. Some mild forms may be clinically silent.

Probable interaction between anaesthetic agents and patient's long-term medication

The use of narcotic analgesics by PWH due to existing chronic pain syndrome (as a result of Hemophilic arthropathy) can sometimes complicate postoperative analgesia. Analysis of our own retrospective data showed paracetamol and trimeperidin to be both highly effective and safe on the first post-operative day following high-trauma surgical procedures in patients with hemophilia. Long-term use of paracetamol should be avoided in PWH

with Hepatitis C (hepatotoxicity). NSAIDs are best avoided because of the potential risk of hemorrhagic complications.

Anaesthesiologic procedure

Patients with severe and moderate hemophilia A must be treated with factor VIII (FVIII) concentrates before intubation, because there is a high risk of haemorrhagic complications, such as hematoma of the epiglottis and trauma induced bleeding from the the upper respiratory tract. The most mild haemophilia patients do not necessarily require FVIII concentrates before intubation or surgery. Most mild haemophilia patients respond very well to desmopressin (DDAVP), which can raise FVIII (and von Willebrand factor) levels 3-5 times baseline levels. Drug selection will also depend on the volume and type of surgery. Haemophilia A patients with inhibitors must be treated with Recombinant FVIIa or FEIBA before intubation.

Particular or additional monitoring

In case of opioid-tolerant PWH ANI is very useful.

The heart rate variability based analgesia nociception index (ANI) has been proposed to reflect different levels of acute pain.

Possible complications

Hemophilia A is a disorder caused by missing or defective factor VIII, a clotting protein, so there is a high risk of bleeding. Hemorrhagic complications may occur if peri-operative haemostatic preparation is inadequate or is poorly planned.

Postoperative care

Degree of postoperative monitoring is dependent on the surgical procedure and preoperative condition of the patient. It is essential to exclude presence of inhibitors before surgery (at most 1 week before surgery) and to ascertain that FVIII levels are at the desired level for the particular type of surgery. APTT and other routine coagulation tests are not clinically helpful in a patient with a known diagnosis of haemophilia. In the postoperative period, FVIII levels must be maintained at levels advised by the haematologist or Haemophilia Centre under who the patient is registered. Other blood products requirements

should be no different from that of non-haemophilia patients, and should be dictated purely by clinical circumstances. It is necessary only to have such products on standby, and used only as and when required. Haemophilia A patients with inhibitors will similarly require bypassing agents (recombinant FVIIa or FEIBA) in the post-operative period, as advised by the responsible haematologist or Haemophilia Centre.

Information about emergency-like situations / Differential diagnostics

caused by the illness to give a tool to distinguish between a side effect of the anaesthetic procedure and a manifestation of the diseases, e.g.:

The development of «inhibitor» antibodies against factor VIII due to frequent infusions.

Ambulatory anaesthesia

Ambulatory anaesthesia should be avoided in patients with severe and moderate hemophilia A because of the high risk of bleeding.

Literature and internet links

1. Santagostino E., Escobar M., Ozelo M., Solimeno L., Arkhammar P., Lee H.Y., Rosu G., Giangrande P. Blood Rev. Recombinant activated factor VII in the treatment of bleeds and for the prevention of surgery-related bleeding in congenital haemophilia with inhibitors. 2015; 29(1):9–18.
2. Bhat V., Olmer M., Joshi S., Durden D.L., Cramer T.J., Barnes R., Ball S.T., Hughes T.H., Silva M., Luck J.V., Moore R.E., Mosnier L.O., von Drygalski A. Vascular Remodeling Underlies Re-bleeding In Hemophilic Arthropathy. Am J Hematol. 2015.
3. Shulutko E.M., Levchenko O.K., Gorodetsky V.M., Gemdjian E.G., Konyashin N.I., Krechetova A.V. Analgesia for Orthopedic Surgery in Patients with Hemophilia. Terapevticheskii arkhiv. 2014; 86(5):56–61.
4. Ledowski W.S., Tiong C., Lee B., Wong T., Fior, Parker N. Analgesia nociception index: evaluation as a new parameter for acute postoperative pain. British Journal of Anaesthesia 2013; 23:1–3.

5. Bischof D., Dalbert S., Zollinger A., et al. Thrombelastography in the surgical patient. *Minerva Anest* 2010; 76:131–7.
6. Englbrecht M., Tarner I.H., van der Heijde D.M., Manger B., Bombardier C., Müller, Ladner U. Measuring pain and efficacy of pain treatment in inflammatory arthritis: a systematic literature review. *J Rheumatol*. 2012; 90:3–10.
7. Grady J.G. Droadening the view of acetaminophen hepatotoxicity. *Hepatology* 2005; 42:1252–54.
8. Hartrick C.T., Kovan J.P., Shapiro S. The numeric rating scale for clinical pain measurement: a ratio measure? *Pain Pract*. 2003; 3(4):310–6.
9. Johansson P.I., Stissing T., Bochsén L., Ostrowsky S.R. Thrombelastography and thrombelastometry in assessing coagulopathy in trauma. *Scan J Trauma, Res. Emer. Med*. 2009; 17:45–53.
10. Kuffner E.K., Temple A.R., Cooper K.M., Baddish J.S., Parenti D.L. Retrospective analysis of transient elevations in alanine aminotransferase during long-term treatment with acetaminophen in osteoarthritis clinical trials. *Curr Med Res Opin*. 2006; 22: 2137–48.
11. Massó González E.L., Patrignani P., Tacconelli S., et al. Variability among nonsteroidal antiinflammatory drugs in risk of upper gastrointestinal bleeding. *Arthritis Rheum*. 2010; 62(6):1592–601.
12. Polomano R., Dunwoody C., Krenzischer D. Perspective on pain management in the 21st century. *Pain Management Nurs*. 2008; 9:3–10.
13. Rattray B., Nugent D.J., Young G. Celecoxib in the treatment of haemophilic synovitis, target joints, and pain in adults and children with haemophilia. *Haemophilia*. 2006; 12:514–7.
14. Rumack B.H. Acetaminophen hepatotoxicity: the first 35 years. *J Toxicol ClinToxicol*. 2002; 40:3–20.
15. VanVeen J.J., Gleeson D.C., Makris M. Paracetamol/acetaminophen usage in haemophilia: more caution needed? *Haemophilia*. 2008;14(3):434–5.
16. Wheeler M., Oderda G.M., Ashburn M.A., et al. Adverse events associated with postoperative opioid analgesia: a systematic review. *Pain*. 2002; 3(3):159–80.
17. Witkop M., Lambing A., Divine G., et al. A national study of pain in the bleeding disorders community: a description of haemophilia pain. *Haemophilia*. 2012; 18(3):115–9.

This guideline has been prepared by:

Author

Olga Levchenko — Anaesthesiologist, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation, Russia.

levchenkokp@rambler.ru

Peer revision 1

G.M. Galstian — Anaesthesiologist, National Research Center for Hematology, Moscow, Russian Federation Russia.

Peer revision 2

Patrick Mensah — Hemophilia Centre, Leicester Royal Infirmary, Leicester, United Kingdom. Patrick.Mensah@uhl-tr.nhs.uk

Рекомендации по периоперационному ведению больных множественной миеломой (одобрены немецким обществом анестезиологии и интенсивной терапии OrphanAnesthesia)

Anaesthesia recommendations for Multiple myeloma

Disease name: Multiple myeloma

ICD 10: C90.0

Synonyms: Kahler's disease, Medullary plasmacytoma, Myelomatosis, Plasma cell myeloma

Disease summary: Multiple myeloma (MM) is an incurable haematological disease previously associated with poor prognosis and survival rates. MM accounts for 15 % of all haematologic malignancies and 2 % of all malignancies. In Europe, it affects about 4 per 100,000 individuals each year. Epidemiological cancer registries are institutions for the collection, storage, processing, analysis and interpretation of data on the incidence and prevalence of cancers within defined registration areas. The data from the cancer registries also forms an indispensable basis for further studies into the assessment of early detection measures and population-based care of tumour patient. MM-malignant lymphoproliferative disease characterized by bone marrow infiltration by plasma cells, the presence of monoclonal immunoglobulin in serum and/or urine, and osteolytic lesions of bones. MM refers to peripheral B-cell lymphoid tumours.

Typical surgery

Vertebroplasty, transpedicular fixation for the treatment of complex vertebral fractures.

Surgery for non-myeloma related conditions, (e.g. hernia repair, appendectomy, cholecystectomy) are also not uncommonly performed in MM.

Type of anaesthesia

General anaesthesia can be done as total intravenous or balanced anaesthesia using propofol or volatile anaesthetics. All intravenous and volatile anaesthetics can be used.

Regional or neuraxial anaesthesia is described too in these patients, but there is an increased risk of spinal haematomas.

Necessary additional pre-operative testing (beside standard care)

Renal failure (RF) is detected in 20–30 % of patients at the onset of MM and in 50 % of patients during its progression. Therefore, kidney function must be tested.

In advanced stages of the disease, patients can develop severe cardiac failure. In these cases, an echocardiography can be faithful.

It is necessary to assess the status of haemostasis by the normal global tests. Additional further examination by using thrombelastography is recommended.

In cases of high blood viscosity syndrome (increased blood pressure, visual impairment, neurological disorders) and paraproteinemic coma, an increase in the total protein above 120 g/l requires plasmapheresis with replacement with crystalloids and albumin solutions.

Particular preparation for airway management

There are no reports about difficult airway in these patients. But bone destruction in the cervical spine can lead to impaired reclination.

Particular preparation for transfusion or administration of blood products

Patients are at risk for severe anaemia. Therefore be prepared for red cell transfusion.

Patients with multiple myeloma can show hypercalcemia, which is the result of bone destruction.

Particular preparation for anticoagulation

Patients with multiple myeloma (MM) are at increased risk of venous thromboembolism.

Therefore, adequate laboratory control of haemostasis and subsequent adjustments of anticoagulant therapy are necessary. Nearly 50 % of the primary patients with MM were ascertained to be more prone to thrombosis.

Particular precautions for positioning, transportation and mobilisation

Patients often experience pathological fractures. Deformities of the thoracolumbar spine are very common. Therefore, positioning must be done very carefully.

Interactions of chronic disease and anaesthesia medications

When using bortezomib, peripheral polyneuropathy can be observed.

Given the high incidence of renal failure, the use of NSAIDs should be considered very carefully.

Anaesthetic procedure

There is no special recommendation for any anaesthesia procedure.

Avoid any medication with nephrotoxic effects, such as NSAIDs or contrast medium.

The dose of propofol may be reduced in these patients.

All volatile anaesthetics can be used.

Due to bone impairment, there may be a higher risk of spinal haematoma when performing spinal or epidural anaesthesia.

Particular or additional monitoring

There is no need for special additional monitoring. Due to electrolyte imbalances, patients can show cardiac arrhythmias.

Possible complications

Patients are at high risk of venous thrombosis (thromboembolism), renal insufficiency, and postoperative infectious complications.

Post-operative care

The degree of postoperative monitoring is dependent on the surgical procedure and preoperative condition of the patient.

Antimicrobial therapy of infectious complications is carried out according to general rules under the control of crops. If there is a sign of postoperative infection, a broad spectrum antibiotic therapy should be initiated.

Ambulatory anaesthesia

Ambulatory anaesthesia should be avoided in patients with MM because of the high risk of bleeding or thrombosis and infections.

Obstetrical anaesthesia

Mainly elderly people are affected by the disease. But there is one case report about an uneventful epidural anaesthesia for caesarean section.

References

1. Anderson K.C., Alsina M., Atanackovic D., Biermann J.S., Chandler J.C., Costello C., et al. National Comprehensive Cancer Network. Multiple Myeloma, Version 2.2016: Clinical Practice Guidelines in Oncology. *J Natl Compr Canc Netw* 2015; 13(11):1398–435.
2. Gracheva M.A., Urnova E.S., Sinauridze E.I., Tarandovskiy I.D., Orel E.B., Poletaev A.V., et al. Thromboelastography, thrombin generation test and thrombodynamics reveal hypercoagulability in patients with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma*. 2015; 56(12):3418–25.
3. Urnova E.S., Pokrovskaya O.S., Gracheva M.A., Vasil'ev S.A., Gemdzhian É.G., Tarandovskii I.D., et al. Hypercoagulation syndrome in multiple myeloma. *Ter Arkh*. 2014; 86(7):73–9.
4. Simony A., Hansen E.J., Gaurilcikas M., Abildgaard N., Andersen M. Pain reduction after percutaneous vertebroplasty for myeloma-associated vertebral fractures. *Dan Med J*. 2014; 61(12):A4945.
5. Michels T.C., Petersen K.E. Multiple Myeloma: Diagnosis and Treatment. *Am Fam Physician*. 2017; 15;95(6):373–383.
6. Chavda S.J., Yong K. Multiple myeloma. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2017; 2;78(2):21–27.
7. Rekhtina I.G., Mendeleeva L.P. Current approaches to treating of patients with multiple myeloma with renal failure: Questions and proofs. *Leuk Lymphoma*. 2015;56(12):3418–25.
8. Moreau P., San Miguel J., Sonneveld P., Mateos M.V., Zamagni E., Avet-Loiseau H., et al. ESMO Guidelines Committee. Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017; 27.
9. Dabrowska D.M., Gore C., Griffiths S., Mudzingwa M., Varaday S. Anaesthetic management of a pregnant patient with multiple myeloma. *Int J Obstet Anesth* 2010;19(3):336–339.
10. Bird J.M., Owen R.G., D'Sa S., et al. Guidelines for the diagnosis and management of multiple myeloma. 2011. *British Journal of Haematology*. 154; 32–75.

This recommendation was prepared by:

Author(s)

Olga K. Levchenko — Anaesthesiologist, National Research Center for Hematology, Intensive Care Department of the National Research Center for Hematology, Moscow, Russia.

levchenkokp@rambler.ru

Larisa P. Mendeleeva — Haematologist, Deputy Director for Research and Innovations, Head of the Department of Intensive High-Dose Chemotherapy of paraproteinemic haematological malignancies, National Research Center for Hematology, Moscow, Russia.

G.M. Galstian — Anaesthesiologist, Head of the Intensive Care department of the National Research Center for Hematology, Moscow, Russia.

Disclosure(s)

The authors have no financial or other competing interest to disclose. This recommendation was unfunded.

This recommendation was reviewed by:

Reviewer 1

Tino Münster — Anaesthesiologist, Department of anaesthesiology and intensive care medicine, Hospital Barmherzige Brüder, Regensburg.

Tino.Muenster@barmherzige-regensburg.de

Reviewer 2

Asim A. Kichloo — Internist, Assistant Program Director, Internal Medicine Residency, Central Michigan University College of Medicine, USA.

kichloosim@gmail.com

Disclosures

The reviewers have no financial or other competing interest to disclose.

Editorial review

Tino Münster — Anaesthesiologist, Department of anaesthesiology and intensive care medicine, Hospital Barmherzige Brüder, Regensburg.

Tino.Muenster@barmherzige-regensburg.de

ПРИЛОЖЕНИЕ 3.**КОМПЛЕКС ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ
ДЛЯ МЫШЦ ПОЗВОНОЧНИКА**

Таблица 1.

№	Исходное положение	Описание упражнения	Дозировка (кол-во повторений)	Методические указания
1	На четвереньках с опорой на вытянутые руки	Прогибание позвоночника вниз	4–5 раз	В исходном положении позвоночник должен быть в горизонтальном положении
2	То же	Медленное выгибание позвоночника кверху	4–5 раз	На 5 счетов
3	То же	Переступать руками вправо, с движением туловища. Ноги остаются неподвижными. То же самое, влево	4–5 раз	Максимальное вытяжение
4	То же	Вытянуть вперед руку правую, потянуться за ней. То же самое с левой	4–5 раз	Максимальное вытяжение
5	То же	Не отрывая рук от опоры сесть назад	4–5 раз	Максимальное вытяжение
6	То же	Не отрывая рук от опоры сесть в бок	3–4 раза	Максимальная амплитуда движения
7	Стоя у стены	Влиться в стену пятками, ягодицами, лопатками, затылком, тянуться макушкой вверх	20–30 секунд	Плечи развернуты, уменьшение шейного и поясничного лордоза
8	Стоя у стены	То же. Максимально тянуться двумя руками вверх	20–30 секунд	Вытяжение позвоночника
9	Сидя на стуле, положив руки на бедра	Максимально тянуться правым плечом вперед и вверх, затем левым	3–4 раза каждым плечом	Тянуться на выдохе

**КОМПЛЕКС ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ
ДЛЯ МЕЛКИХ МЫШЕЧНЫХ ГРУПП**

Таблица 2.

Для мышц кисти

№	Исходное положение	Описание упражнения	Дозировка (кол-во повторений)	Методические указания
1	Сидя на стуле	Растирание и разминание пальцев и суставов	1–2 мин	Темп средний, максимальный
2	Сидя на стуле	Сгибание и разгибание пальцев	1–2 мин	Темп средний, максимальный
3	Сидя на стуле	Противопоставление большого пальца каждому из других четырех. Большим пальцем дотянуться поочередно до других, вернуться в и.п.	1–2 мин	То же
4	Сидя на стуле	Сжатие пальцев в кулак и разжимание с последующим разведением	8–10 раз	То же
5	Сидя на стуле	Сложить ладони и пальцы, развести ладони не разводя пальцы	8–10 раз	То же
6	Сидя на стуле	Сложить ладони и пальцы, развести пальцы, не разводя ладоней	8–10 раз	То же
7	Сидя на стуле	Вращения в лучезапястных суставах	1 минуту в каждую сторону	То же

Таблица 3.

Для мышц предплечья

№	Исходное положение	Описание упражнения	Дозировка (кол-во повторений)	Методические указания
1	Сидя. Руки на коленях ладонями вниз, в руках гимнастическая палка (или ее имитация)	Разгибание в лучезапястных суставах	8–10 раз	Палку можно держать как узким, так и широким хватом
2	Сидя. Руки на коленях ладонями вверх, в руках гимнастическая палка	Сгибание в лучезапястных суставах	8–10 раз	То же
3	Сидя, руки на коленях, кисти сжаты в кулаки	Вращение в лучезапястном суставе	10–15 раз	Выполняется сначала в одну, потом в другую сторону

Таблица 4.

Для мышц стопы

№	Исходное положение	Описание упражнения	Дозировка (кол-во повторений)	Методические указания
1	Сидя на стуле	Сгибание и разгибание пальцев стопы	1–2 мин.	Выполняется с усилием или без
2	Сидя на стуле	Захватить какой-либо предмет пальцами стопы, приподнять и положить, вернуться в и. п.	8–10 раз	Выполнять сначала одной, потом другой ногой
3	Сидя на стуле или стоя	Перекаты с пятки на носок	8–10 раз	Темп средний, максимальный
4	Сидя на стуле	Вращение стопой		Выполняется сначала в одну, потом в другую сторону
5	Сидя на стуле	Приподнять ноги на носки, уронить их	8–10 раз	Выполнять не резко
6	Стоя	Ходьба на внешнем ребре стопы	1–2 мин	При дискомфорте в суставах прекратить выполнение
7	Стоя	Ходьба на внутреннем ребре стопы	1–2 мин	То же

**КОМПЛЕКС ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ
ДЛЯ СРЕДНИХ МЫШЕЧНЫХ ГРУПП**

Таблица 5.

Для мышц руки

№	Исходное положение	Описание упражнения	Дозировка (кол-во повторений)	Методические указания
1	Стоя	Попеременное сгибание рук в локтевых суставах	8–10 раз каждой рукой	Движения не резкие
2	Стоя, руки согнуты перед грудью, локти согнуты	Распрямление рук в стороны, возврат в и. п.	8–10 раз	Движения не резкие
3	Лежа, руки отведены назад, локти согнуты	Разгибание рук до вертикального положения. Возврат в и.п.	8–10 раз	Движения не резкие
4	Стоя, руки опущены, локти чуть согнуты	Подъем рук через стороны вверх	8–10 раз	Движения не резкие

Таблица 6.

Для мышц плечевого пояса

№	Исходное положение	Описание упражнения	Дозировка (кол-во повторений)	Методические указания
1	Сидя	Вращение плечами вперед и назад	10–12 раз	Выполнять с максимальной амплитудой
2	Сидя	Поднимание и опускание надплечий	10–12 раз	Выполняется попеременно или вместе
3	Сидя	Максимально отвести плечи назад, привести лопатки к позвоночнику. Расслабиться	10–12 раз	Выполнять с максимальной амплитудой
4	Сидя	Подать плечи вперед, максимально отвести лопатки от позвоночника. Расслабиться	10–12 раз	То же
5	Стоя, наклон 90°, руки свободно свисают	Выталкивание параллельно полу одной, потом другой руки	10–12 раз	Выполнять медленно. При необходимости придерживать
6	Стоя	Поднять руки на высоту плеч, развести их, поднять над головой, вернуться в и.п. через стороны	10–12 раз	Выполнять медленно

Таблица 7.

Для мышц голени

№	Исходное положение	Описание упражнения	Дозировка (кол-во повторений)	Методические указания
1	Стоя	Подъемы на носки	10–12 раз	Делать паузы в крайних положениях
2	Стоя	Подъем и опускание носков	10–12 раз	То же
3	Сидя, на коленях утяжелитель (подушка, книга)	Подъемы на носки	8–10 раз	Делать паузы в крайних положениях
5	То же	Подъемы на носки на одной ноге	8–10 раз	То же

**КОМПЛЕКС ФИЗИЧЕСКИХ УПРАЖНЕНИЙ
ДЛЯ КРУПНЫХ МЫШЕЧНЫХ ГРУПП**

Таблица 8.

Для мышц рук и плечевого пояса

№	Исходное положение	Описание упражнения	Дозировка (кол-во повторений)	Методические указания
1	Стоя, лицом к стене	Поочередно перебирая руками стену, поднять руки вверх, затем, перебирая, опустить руки	2–3 мин	Не напрягать плечи
2	Стоя, руки вдоль туловища	Завести руку за спину, коснуться кистью спины как можно выше	1–2 мин	Выполнять без рывков, плавно
3	Стоя, руки вдоль туловища	Вращения всей рукой вперед и назад. Поочередно или вместе	1–2 мин	Сначала поочередно, потом вместе, потом в разные стороны
4	Стоя, руки опущены вниз	Маховые движения руками, затем свободное сгибание и разгибание в плечевых суставах	1–2 мин	Выполнять без рывков
5	Сидя на стуле. Гимнастическая палка вертикально, нижний конец удерживается коленями	Постепенно перебирая руками (хватом снаружи, затем изнутри), плотно обхватывая пальцами палку и затем, выпрямляя и разводя пальцы, добраться до верхнего конца. Вернуться в и. п.	2–3 мин	Стараться выполнять с максимальной скоростью

Таблица 9.

Для мышц ног

№	Исходное положение	Описание упражнения	Дозировка (кол-во повторений)	Методические указания
1	Сидя на стуле	Имитация движения при езде на велосипеде одной ногой. Повторить другой ногой	8–10 раз	Не задерживать дыхание
2	Сидя на стуле	Имитация велосипеда двумя ногами	8–10 раз	То же
3	Стоя лицом к гимнастической стенке, придерживаясь руками за рейку на уровне плечевых суставов	Приседание, оттягиваясь несколько назад и выпрямляя руки	6–8 раз	Внизу вдох, вверх выдох
4	Стоя боком к гимнастической стенке, придерживаясь рукой за рейку	Маховые движения в тазобедренном суставе. То же другой ногой	8–10 раз каждой ногой	Выполнять без рывков
5	Стоя, пятки и носки вместе	Поднять руки вверх — вдох. Присесть, обхватить руками колени, выдохнуть	6–8 раз	Выполнять без рывков
6	Стоя, пятки вместе, носки врозь	Развести руки в стороны — вдох. Руки на поясе, присесть, разводя колени в стороны, выдохнуть	6–8 раз	Выполнять медленно, фиксируя каждый элемент
7	Ноги широко, руки на поясе	Поочередные приседания (пружинящие) то на одной, то на другой ноге	6–8 раз в каждую сторону	Стараться растянуть мышцы внутренней поверхности бедра

Таблица 10.

Для мышц корпуса

№	Исходное положение	Описание упражнения	Дозировка (кол-во повторений)	Методические указания
1	Лежа, ноги закреплены, руки за головой	Поднимание и опускание корпуса	6–8 раз	Выполнять медленно
2	Лежа, ноги закреплены, руки за головой	Переход в положение сидя с поворотом корпуса в сторону	6–8 раз в каждую сторону	Следить, чтобы поясница была прижата к полу
3	Лежа на животе, руки за головой	Поднимание верхней половины туловища	8–12 раз	Подбородком тянуться в потолок
4	Стоя, руки на поясе	Наклоны в стороны	8–12 раз в каждую сторону	Выполнять плавно
5	Стоя, руки на поясе	Повороты вправо и влево	8–12 раз в каждую сторону	Выполнять плавно
6	Стоя, руки согнуты в локтевых суставах перед собой	Вращение корпусом	6–8 раз в каждую сторону	Выполнять с максимальной амплитудой

Список литературы

1. Левченко К.П. Восстановительная медицина. Фитнес и лечебная физкультура. 2018. 228 с.
2. Осипова Р.О. Лечебная гимнастика для больных гемофилией. 2-е изд. исп. и доп. М.: Аир Арт; 2006. 64 с.
3. Малдер К. Лечебная гимнастика для больных гемофилией. Издание Всемирной федерации гемофилии. 2006. 46 с.

О П Р О С Н И К И

МакГилловский болевой опросник

Прочитайте, пожалуйста, все слова-определения и отметьте только те из них, которые наиболее точно характеризуют Вашу боль. Можно отметить только по одному слову в любом из 20 столбцов (строк), но не обязательно в каждом столбце (строке).

Какими словами Вы можете описать свою боль? (сенсорная шкала)

- (1) 1. пульсирующая, 2. схватывающая, 3. дергающая, 4. стягивающая, 5. колотящая, 6. долбящая.
- (2) подобна: 1. электрическому разряду, 2. удару тока, 3. выстрелу.
- (3) 1. колющая, 2. впивающаяся, 3. буравящая, 4. сверлящая, 5. пробивающая.
- (4) 1. острая, 2. режущая, 3. полосующая.
- (5) 1. давящая, 2. сжимающая, 3. щемящая, 4. стискивающая, 5. раздавливающая.
- (6) 1. тянущая, 2. выкручивающая, 3. вырывающая.
- (7) 1. горячая, 2. жгучая, 3. ошпаривающая, 4. палящая.
- (8) 1. зудящая, 2. щиплющая, 3. разъедающая, 4. жалящая.
- (9) 1. тупая, 2. ноющая, 3. мозжащая, 4. ломящая, 5. раскалывающая.
- (10) 1. распирающая, 2. растягивающая, 3. раздирающая, 4. разрывающая.
- (11) 1. разлитая, 2. распространяющаяся, 3. проникающая, 4. пронизывающая.
- (12) 1. царапающая, 2. саднящая, 3. дерущая, 4. пилящая, 5. грызущая.
- (13) 1. немая, 2. сводящая, 3. леденящая.

Какое чувство вызывает боль, какое воздействие оказывает на психику? (аффективная шкала)

- (14) 1. утомляет, 2. изматывает.
- (15) вызывает чувство: 1. тошноты, 2. удушья.
- (16) вызывает чувство: 1. тревоги, 2. страха, 3. ужаса.
- (17) 1. угнетает, 2. раздражает, 3. злит, 4. приводит в ярость, 5. приводит в отчаяние.
- (18) 1. обессиливает, 2. ослепляет.
- (19) 1. боль-помеха, 2. боль-досада, 3. боль-страдание, 4. боль-мучение, 5. боль-пытка.

Как Вы оцениваете свою боль? (эвалюативная шкала)

- (20) 1. слабая, 2. умеренная, 3. сильная, 4. сильнейшая, 5. невыносимая.

Анкета Ван Корффа

Пожалуйста, поставьте оценку от 0 до 10 в квадратик около вопроса.

1. Как бы Вы могли оценить по десятибалльной шкале боль, которую Вы испытываете в настоящий момент?

Нет боли — 0.

Самая сильная боль, которую я когда-либо испытывал(а) — 10.

2. Как Вы оцениваете по десятибалльной шкале самую интенсивную боль, испытанную Вами за последние 6 месяцев?

Нет боли — 0.

Самая сильная боль, которую я когда-либо испытывал(а) — 10.

3. Как бы Вы могли оценить среднюю интенсивность болей за последние 6 месяцев (т. е. интенсивность Вашей обычной боли)?

Нет боли — 0.

Самая сильная боль, которую я когда-либо испытывал(а) — 10.

4. Сколько дней (примерно) за последние 6 месяцев Вы были не способны заниматься привычными делами (на работе, в учебном заведении, дома) из-за боли?

5. Как повлияла боль на Вашу ежедневную активность за последние 6 месяцев, если оценивать её по десятибалльной шкале?

Без изменений — 0.

Не могу ничего делать — 10.

6. Как повлияла боль на Вашу способность принимать участие в развлечениях, общественных и семейных делах за последние 6 месяцев?

Не повлияла — 0.

Полностью ограничила — 10.

7. Как повлияла боль на Вашу трудоспособность (включая работу по дому) за последние 6 месяцев?

Не повлияла — 0.

Полностью ограничила — 10.

Опросник WOMAC

(оценка тяжести боли в тазобедренном или коленном суставе)

Пожалуйста, оцените интенсивность боли шкале:

0 = нет боли, 1 = небольшая боль, 2 = умеренное боль, 3 = очень сильная боль, 4 = чрезвычайно сильная боль.

1. При ходьбе	0	1	2	3	4	5
2. При подъеме по лестнице	0	1	2	3	4	5
3. Во время ночного сна	0	1	2	3	4	5
4. В покое	0	1	2	3	4	5
5. При подъеме тяжестей	0	1	2	3	4	5

Пожалуйста, оцените ощущение скованности в суставах утром и в течение дня:

0 = нет скованности, 1 = небольшая скованность, 2 = умеренная скованность, 3 = очень сильная скованность, 4 = чрезвычайно сильная скованность.

1. Утренняя скованность в движении	0	1	2	3	4	5
2. Скованность в движении, возникающая в течение дня	0	1	2	3	4	5

Пожалуйста, оцените сложность выполнения действия по шкале:

0 = не сложно, 1 = небольшое затруднение, 2 = умеренное затруднение, 3 = очень сложно выполнить, 4 = чрезвычайно сложное действие.

1. Спуск по лестнице	0	1	2	3	4	5
2. Подъем по лестнице	0	1	2	3	4	5
3. Вставание со стула	0	1	2	3	4	5
4. Стояние	0	1	2	3	4	5
5. Поясной поклон	0	1	2	3	4	5
6. Пройтись по ровной поверхности	0	1	2	3	4	5
7. Сесть в машину или выйти из нее	0	1	2	3	4	5
8. Посещение магазина	0	1	2	3	4	5
9. Надевание носков	0	1	2	3	4	5
10. Лежать в постели	0	1	2	3	4	5
11. Снятие носков	0	1	2	3	4	5
12. Встать с постели	0	1	2	3	4	5
13. Залезть и вылезти из ванны	0	1	2	3	4	5
14. Сидеть	0	1	2	3	4	5
15. Пользоваться туалетом	0	1	2	3	4	5
16. Тяжелые домашние дела	0	1	2	3	4	5
17. Легкие домашние дела	0	1	2	3	4	5

Опросник Освестри

Этот опросник разработан специально для того, чтобы дать нам информацию, насколько Ваша боль в спине (ноге) ограничивает Вашу жизнедеятельность. Пожалуйста, заполните каждый раздел. В каждом разделе отметьте только одно утверждение, точнее всего соответствующее Вашему состоянию на сегодня.

1. Интенсивность боли.

- В настоящий момент у меня нет боли.
- В настоящий момент боль очень лёгкая.
- В настоящий момент боль умеренная.
- В настоящий момент боль довольно сильная.
- В настоящий момент боль очень сильная.
- В настоящий момент боль наихудшая из всех болей, которые только можно себе представить.

2. Самообслуживание (умывание, одевание и т.д.).

- Я могу обслуживать себя нормально без особой боли.
- Я могу обслуживать себя нормально с некоторой болью.
- Самообслуживание причиняет мне боль; я медлителен и осторожен.
- Я нуждаюсь в некоторой помощи, но в основном справляюсь самостоятельно.
- Чтобы обслужить себя я нуждаюсь в ежедневной помощи.
- Я не могу одеться, с трудом умываюсь и остаюсь в постели.

3. Поднимание предметов.

- Я могу поднимать тяжёлые предметы без особой боли.
- Я могу поднимать тяжёлые предметы с некоторой болью.
- Боль мешает мне поднимать тяжёлые предметы с пола, но я могу справиться, если они расположены удобно, например — на столе.
- Боль мешает мне поднимать тяжёлые предметы с пола, но я могу справиться с лёгкими предметами или предметами средней тяжести, если они удобно расположены.
- Я могу поднимать только очень лёгкие предметы.
- Я вовсе не могу ни поднять, ни перенести что-либо.

4. Ходьба.

- Боль не мешает мне ходить на любые расстояния.
- Боль мешает мне ходить на расстояние больше 1 км.
- Боль мешает мне ходить на расстояние больше 500 метров.
- Боль мешает мне ходить на расстояние больше чем 100 метров.
- Я могу ходить, только опираясь на трость, костыли или ходунки.
- Я с трудом добираюсь до туалета и большую часть времени остаюсь в постели.

5. Сидение.

- Я могу сидеть на любом стуле столько, сколько захочу.
- Я могу сидеть столько, сколько захочу, только на моём любимом стуле.

- Боль мешает мне сидеть больше 1 часа.
- Боль мешает мне сидеть больше 30 минут.
- Боль мешает мне сидеть больше 10 минут.
- Из-за боли я вообще не могу сидеть.

6. Стояние.

- Я могу стоять столько, сколько захочу, без особой боли.
- Я могу стоять столько, сколько захочу, с некоторой болью.
- Боль мешает мне стоять больше 1 часа.
- Боль мешает мне стоять больше 30 минут.
- Боль мешает мне стоять больше 10 минут.
- Из-за боли я вообще не могу стоять.

7. Сон.

- Мой сон никогда не прерывается из-за боли.
- Иногда мой сон прерывается из-за боли.
- Из-за боли я сплю меньше 6 часов.
- Из-за боли я сплю меньше 4 часов.
- Из-за боли я сплю меньше 2 часов.
- Из-за боли я вообще не могу уснуть.

8. Сексуальная жизнь (если приемлемо).

- Моя сексуальная жизнь нормальна и не причиняет особой боли.
- Моя сексуальная жизнь нормальна, но причиняет небольшую боль.
- Моя сексуальная жизнь почти нормальна, но очень болезненна.
- Моя сексуальная жизнь сильно ограничена болью.
- Из-за боли я почти лишен/лишена сексуальной жизни.
- Боль лишает меня сексуальной жизни.

9. Образ жизни.

- Я веду активный образ жизни без особой боли.
- Я веду активный образ жизни с некоторой болью.
- Боль не особенно влияет на мой образ жизни, но ограничивает наиболее активную деятельность, например — занятия спортом и т.п.
- Из-за боли моя активность ограничена; я выхожу из дома реже, чем обычно.
- Из-за боли моя активность ограничена пределами дома.
- Из-за боли моя активность полностью ограничена.

10. Поездки, путешествия.

- Я могу поехать куда угодно без боли.
- Я могу поехать куда угодно с некоторой болью.
- Боль довольно сильная, но я могу выдержать двухчасовую поездку.
- Из-за боли я могу выдержать поездку, длящуюся не больше 1 часа.
- Из-за боли я могу выдержать поездку, длящуюся не больше 30 минут.
- Я могу доехать только до врача или до больницы.

SF-36. Анкета оценки качества жизни

И Н С Т Р У К Ц И И

Этот опросник содержит вопросы, касающиеся Ваших взглядов на свое здоровье. Предоставленная Вами информация поможет следить за тем, как Вы себя чувствуете, и насколько хорошо справляетесь со своими обычными нагрузками. Ответьте на каждый вопрос, пометая выбранный вами ответ, как это указано. Если Вы не уверены в том, как ответить на вопрос, пожалуйста, выберите такой ответ, который точнее всего отражает Ваше мнение.

1. В целом вы бы оценили состояние Вашего здоровья как (обведите одну цифру):

- Отличное 1
- Очень хорошее..... 2
- Хорошее..... 3
- Посредственное..... 4
- Плохое 5

2. Как бы вы оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад? (обведите одну цифру)

- Значительно лучше, чем год назад 1
- Несколько лучше, чем год назад..... 2
- Примерно так же, как год назад 3
- Несколько хуже, чем год назад 4
- Гораздо хуже, чем год назад..... 5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени? (обведите одну цифру в каждой строке):

	Вид физической активности	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А	Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта	1	2	3
Б	Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды	1	2	3
В	Поднять или нести сумку с продуктами	1	2	3
Г	Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов	1	2	3
Д	Подняться пешком по лестнице на один пролет	1	2	3
Е	Наклониться, встать на колени, присесть на корточки	1	2	3

	Вид физической активности	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
Ж	Пройти расстояние более одного километра	1	2	3
З	Пройти расстояние в несколько кварталов	1	2	3
И	Пройти расстояние в один квартал	1	2	3
К	Самостоятельно вымыться, одеться	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работы или другой деятельности	1	2
Г	Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий)	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего (обведите одну цифру в каждой строке):

		Да	Нет
А	Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела	1	2
Б	Выполнили меньше, чем хотели	1	2
В	Выполняли свою работу или другие дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое или эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе? (обведите одну цифру)

Совсем не мешало 1
 Немного 2
 Умеренно 3
 Сильно 4
 Очень сильно 5

7. Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели? (обведите одну цифру)

- Совсем не испытывал(а) 1
 Очень слабую 2
 Слабую 3
 Умеренную 4
 Сильную 5
 Очень сильную 6

8. В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой, включая работу вне дома и по дому? (обведите одну цифру)

- Совсем не мешала 1
 Немного 2
 Умеренно 3
 Сильно 4
 Очень сильно 5

9. Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям. Как часто в течение последних 4 недель (обведите одну цифру в каждой строке):

		Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А	Вы чувствовали себя бодрым(ой)?	1	2	3	4	5	6
Б	Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В	Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным(ой), что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6
Г	Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Д	Вы чувствовали себя полным(ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е	Вы чувствовали себя упавшим(ей) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж	Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З	Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И	Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто в последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми? Например, навещать родственников, друзей и т.п. (обведите одну цифру)

- Все время 1
 Большую часть времени 2
 Иногда 3
 Редко 4
 Ни разу 5

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляется по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений? (обведите одну цифру в каждой строке)

		Определенно верно	В основном верно	Не знаю	В основном не верно	Определенно неверно
А	Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
Б	Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
В	Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
Г	У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5

Опросник DN4

Пожалуйста, заполните этот опросник, отметив галочкой один ответ для каждого пункта в приведенных ниже 4 вопросах.

СОБЕСЕДОВАНИЕ С ПАЦИЕНТОМ

Вопрос 1: Соответствует ли боль, которую испытывает пациент, одному или нескольким из следующих определений?

Да Нет

1. Ощущение жжения
2. Болезненное ощущение холода
3. Ощущение как от ударов током

Вопрос 2: Сопровождается ли боль одним или несколькими из следующих симптомов в области ее локализации?

Да Нет

4. Пощипыванием, ощущением ползания мурашек
5. Покалыванием
6. Онемением
7. Зудом

ОСМОТР ПАЦИЕНТА

Вопрос 3: Локализована ли боль в той же области, где осмотр выявляет один или оба следующих симптома:

Да Нет

8. Пониженная чувствительность к прикосновению
9. Пониженная чувствительность к покалыванию

Вопрос 4: Можно ли вызвать или усилить боль в области ее локализации:

Да Нет

10. проведя в этой области кисточкой

Сумма баллов (количество ответов «Да»): _____

Если сумма составляет 4 и более баллов, это указывает на то, что боль у пациента является нейропатической, или имеется нейропатический компонент боли (при смешанных ноцицептивно-нейропатических болевых синдромах).

Опросник по боли Pain Detect

painDETECT
ОПРОСНИК ПО БОЛИ

Дата: _____ Пациент: **Фамилия:** _____ **Имя:** _____

Как бы Вы оценили интенсивность боли, которую испытываете сейчас, в настоящий момент?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

боли нет максимальная

Как бы Вы оценили интенсивность **наиболее сильного приступа боли** за последние 4 недели?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----





боли не было максимальная

В среднем, насколько сильной была боль в течение последних 4 недель?


0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---	----

боли не было максимальная

Отметьте крестиком картинку, которая наиболее точно отражает характер протекания боли в Вашем случае:

	Непрерывная боль, немного меняющаяся по интенсивности	<input type="checkbox"/>
	Непрерывная боль с периодическими приступами	<input type="checkbox"/>
	Приступы боли без болевых ощущений в промежутках между ними	<input type="checkbox"/>
	Приступы боли, сопровождающиеся болевыми ощущениями в промежутках между ними	<input type="checkbox"/>

Пожалуйста, заштрихуйте на рисунке **одну область**, где Вы испытываете **наиболее сильную боль**



Отдает ли боль в другие области тела?
 да нет

Если отдает, пожалуйста, укажите стрелочкой, в каком направлении.

Испытываете ли Вы ощущение жжения (например, как при ожоге крапивой) в области, которую отметили на рисунке?

совсем нет едва заметное незначительное умеренное сильное очень сильное

Ощущаете ли Вы покалывание или пощипывание в области боли (как покалывание от онемения или слабого электрического тока)?

совсем нет едва заметное незначительное умеренное сильное очень сильное

Возникают ли у Вас болезненные ощущения в указанной области при легком соприкосновении (с одеждой, одеялом)?

совсем нет едва заметные незначительные умеренные сильные очень сильные

Возникают ли у Вас резкие приступы боли в указанной области, как удар током?

совсем нет едва заметные незначительные умеренные сильные очень сильные

Возникают ли у Вас иногда болезненные ощущения в указанной области при воздействии холодного или горячего (например, воды, когда Вы моетесь)?

совсем нет едва заметные незначительные умеренные сильные очень сильные

Ощущаете ли Вы онемение в указанной области?

совсем нет едва заметное незначительное умеренное сильное очень сильное

Вызывает ли боль легкое нажатие на указанную область, например, нажатие пальцем?

совсем нет едва заметную незначительную умеренную сильную очень сильную

(заполняется врачом)

совсем нет	едва заметное	незначительное	умеренное	сильное	очень сильное
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Общее количество баллов из 35

R. Freynhagen, R. Baron, U. Gockel, T.R. Tölle, CurrMed ResOpin Vol 22, 2006, 1911-1920 © 2005 Pfizer Pharma GmbH, Pfizerstr.1, 76139 Karlsruhe, Germany

PD-Q - Russia/Russian - Final version - 25 Jun 07 - Mapi Research Institute.
 f:\institut\cult\pdq\project\4101\study4101\final_versions\pd-q-rusq.doc-25/06/2007

Дата: _____ Пациент: Фамилия: _____ Имя: _____

Пожалуйста, укажите общее количество баллов, которое Вы получили в опроснике по боли:

Общее количество баллов

Пожалуйста, подсчитайте количество баллов с учетом отмеченных типов боли, а также с учетом ответа на вопрос о распространении боли. Затем, суммируйте полученное число с общим количеством баллов, чтобы получить итоговое количество баллов:



Непрерывная боль, немного меняющаяся по интенсивности

0



Непрерывная боль с периодическими приступами

-1

если отмечена эта картинка, или



Приступы боли без болевых ощущений в промежутках между ними

+1

если отмечена эта картинка, или



Приступы боли, сопровождающиеся болевыми ощущениями в промежутках между ними

+1

если отмечена эта картинка



Боль отдает в другие области?

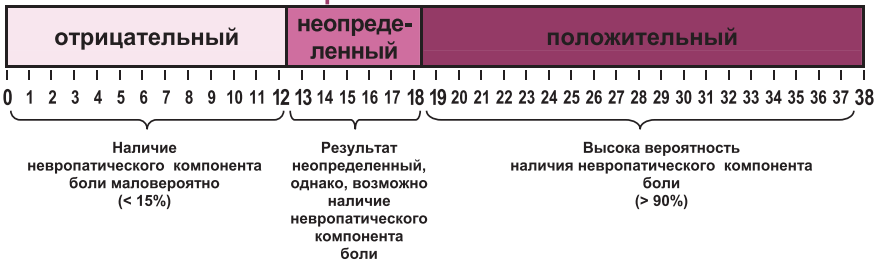
+2

если отдает

Итоговое количество баллов

Результаты обследования

на наличие невропатического компонента боли



Данный опрос не заменяет врачебной диагностики. Он используется для обследования на наличие невропатического компонента боли.



Болевая шкала LANSS

(Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs, M. Bennett, 2001)

Шкала оценки нейропатических симптомов и признаков

А. Оценка боли

Вспомните о том, как вы ощущали вашу боль в течение прошедшей недели. Пожалуйста, скажите, какое из определений наиболее точно описывает вашу боль

Вопрос 1: *Ощущаете ли Вы вашу боль как необычное, неприятное ощущение в вашей коже? Можно ли эти ощущения описать такими прилагательными, как колющие, щиплющие, пронизывающие или проникающие?*

- a. *НЕТ. Моя боль не похожа на такую (0)*
- b. *ДА. Я испытываю такие ощущения в большинстве случаев (5)*

Вопрос 2: *Выглядит ли цвет кожи в той области, где локализована боль, другим, по сравнению с нормальным? Можно ли сказать, что она покрывается пятнами или выглядит покрасневшей или порозовевшей?*

- a. *НЕТ. Моя боль не изменяет цвет моей кожи (0)*
- b. *ДА. Я замечаю, что цвет кожи в болевой области становится другим (5)*

Вопрос 3: *Изменяется ли чувствительность к прикосновению в той области, где локализована боль? Становится ли неприятно, например, если слегка провести по коже рукой, или болезненно когда одеваете одежду?*

- a. *НЕТ. Моя боль не изменяет чувствительность моей кожи (0)*
- b. *ДА. Кожа в области боли стала ненормально чувствительной к прикосновению (3)*

Вопрос 4: *Возникает ли ваша боль вдруг, внезапно, без видимой на то причины, даже когда вы в покое? Можно ли описать ее как электрический шок, прыжок или взрыв?*

- a. *НЕТ. Моя боль не похожа на такую (0)*
- b. *ДА. Я испытываю такие ощущения в большинстве случаев (2)*

Вопрос 5: *Когда вы чувствуете боль, могут ли присутствовать необычные температурные ощущения в этой области? Можно ли их описать как горящие или жгущие?*

- a. *НЕТ. У меня не бывает таких ощущений (0)*
- b. *ДА. Я испытываю такие ощущения в большинстве случаев (1)*

В. Оценка чувствительности

Болевая чувствительность может быть протестирована с помощью сравнения болевой зоны с контрлатеральной или соседней неболевой областью на наличие аллодинии или изменений порогов болевой чувствительности при покалывании.

1. Аллодиния

Проверяется ответ на легкое тактильное прикосновение (хлопок, шерсть) в неболевой и болевой области. Если нормальная чувствительность регистрируется на здоровом участке, а боль или неприятные ощущения обнаружены в болевой зоне, то аллодиния присутствует.

- a. **НЕТ.** Одинаковые ощущения в обеих зонах (0)
- b. **ДА.** Аллодиния регистрируется только в болевой зоне (5)

2. Измененный порог болевой чувствительности при покалывании

Определяется болевой порог на покалывание с помощью сравнения ответов на укол иглой, нанесенный мягко на поверхность кожи неболевой, а затем болевой зоны.

Если покалывание ощущается остро на неболевой стороне, а со стороны боли воспринимается по-другому, например, отсутствует или притуплено (повышен PPT) или слишком сильные болевые ощущения (снижен PPT), то болевой порог на покалывание считается измененным.

- a. **НЕТ.** Одинаковые ощущения в обеих зонах (0)
- b. **ДА.** PPT изменен в области боли (3)

Суммирование:

Для получения итоговой суммы складываются значения параметров сенсорных дескрипторов и тестирования чувствительности

Итоговая Сумма (максимум 24 балла)

Если сумма < 12, то нейропатические механизмы формирования боли маловероятны

Если сумма > 12, то вероятны нейропатические механизмы формирования боли

Шкала NIS-LL (Neuropathy Impairment Score Lower Limb) — Шкала неврологического дефицита в ногах

Мышечная сила

1. Сгибание бедра
2. Разгибание бедра
3. Сгибание колена
4. Разгибание колена
5. Сгибание голеностопного сустава
6. Разгибание голеностопного сустава
7. Разгибание пальцев стопы
8. Сгибание пальцев стопы

Рефлексы

9. Коленный
10. Ахиллов

Чувствительность (большой палец: терминальная фаланга)

11. Тактильная
12. Болевая
13. Вибрационная
14. Мышечно-суставное чувство

Общий счет: Правая сторона + Левая сторона = Сумма.

Мышечная сила: 0 — норма, 1 — снижение силы на 25 %, 2 — снижение силы на 50 %, 3 — снижение силы на 75 %, 4 — паралич.

Рефлексы: 0 — норма, 1 — снижение, 2 — отсутствие.

Чувствительность: 0 — норма, 1 — снижение, 2 — отсутствие.

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

Выберите ответ, который в наибольшей степени соответствует Вашему самочувствию на прошлой неделе.
Не раздумывайте долго над ответом, ваша первая реакция будет лучшей.

Д	Т		Д	Т	
		Я напряжен, мне не по себе:			Мне кажется, что все делаю очень медленно:
	3	Большую часть времени	3		Почти все время
	2	Много времени	2		Очень часто
	1	Время от времени	1		Иногда
	0	Совсем нет	0		Совсем нет
		То, что приносило удовольствие, и сейчас вызывает такое же чувство:			Я испытываю внутреннее напряжение:
0		Определённо это так	0		Совсем нет
1		Наверное, это так	1		Иногда
2		Лишь в очень малой степени это так	2		Часто
3		Это совсем не так	3		Очень часто
		Я испытываю страх, кажется, будто что-то ужасное может вот-вот случиться:			Я не слежу за своей внешностью:
	3	Определённо так и страх очень сильный	3		Определенно это так
	2	Это так, но страх не очень сильный	2		Я не уделяю столько времени, сколько нужно
	1	Иногда, но это меня не беспокоит	1		Возможно, стал меньше уделять времени
	0	Совсем нет	0		Я слежу за собой так же, как и раньше
		Я способен рассмеяться и видеть смешное:			Я испытываю неусидчивость, словно мне постоянно нужно двигаться:
0		Определённо это так	3		Определённо это так
1		Наверное, это так	2		Наверное, это так
2		Лишь в очень малой степени это так	1		Лишь в некоторой степени это так
3		Совсем нет	0		Совсем нет
		Беспокойные мысли крутятся в голове:			Я считаю, что мои дела принесут удовлетворение:
	3	Постоянно	0		Точно так же, как и обычно
	2	Большую часть времени	1		Но не в такой степени, как раньше
	1	Время от времени и не так часто	2		Определенно меньше, чем обычно
	0	Только иногда	3		Совсем так не считаю
		Я испытываю бодрость:			У меня бывает внезапное чувство паники:
3		Совсем не испытываю	3		Очень часто
2		Очень редко	2		Довольно часто
1		Иногда	1		Не так уж часто
0		Большую часть времени	0		Совсем нет
		Я легко могу сесть и расслабиться:			Я получаю удовольствие от хорошей книги, радиопередачи или ТВ:
	0	Определённо это так	0		Часто
	1	Наверное, это так	1		Иногда
	2	Не часто	2		Редко
	3	Совсем нет	3		Очень редко

Депрессия (Д) ___

Тревога (Т) ___

0-7 = Норма

8-10 = Пограничный случай

11-21 = Аномалия

Анкета оценки качества сна

В последующих пунктах обведите букву, соответствующую Вашему сну.

1. **Время засыпания** а) мгновенно б) недолго в) средне г) долго д) очень долго
2. **Продолжительность сна** а) очень долгий б) долгий в) средний г) короткий д) очень короткий
3. **Ночные пробуждения** а) нет б) редко в) не часто г) часто д) очень часто
4. **Сновидения** а) нет б) временами в) умеренно г) множественные и тревожные
5. **Качество сна** а) отлично б) хорошо в) средне г) плохо д) очень плохо
6. **Качество пробуждения** а) отлично б) хорошо в) средне г) плохо д) очень плохо

**Шкала градации степени тяжести усталости
(Fatigue severity scale)**

В течение последней недели у меня наблюдается:	Полностью не согласен		3	Ни согласен, ни не согласен		6	Полностью согласен
	1	2		4	5		
1. Моя мотивация ниже, когда я усталый	1	2	3	4	5	6	7
2. Физические упражнения вызывают усталость	1	2	3	4	5	6	7
3. Я легко устаю	1	2	3	4	5	6	7
4. Усталость мешает моему физическому функционированию	1	2	3	4	5	6	7
5. Усталость причина моих частых проблем	1	2	3	4	5	6	7
6. Усталость не дает мне функционировать в течение продолжительного времени (физически)	1	2	3	4	5	6	7
7. Усталость мешает выполнять определенные обязанности и виды деятельности	1	2	3	4	5	6	7
8. Усталость одна из трех моих основных причин которые делают меня недееспособным	1	2	3	4	5	6	7
9. Усталость мешает моей работе, семейной или социальной/общественной жизни	1	2	3	4	5	6	7

Шкала воспринимаемого стресса (Perceived Stress Scale, PSS)

Обведите, пожалуйста, **один** подходящий вариант ответа.

B1. Как часто за последний месяц вы испытывали беспокойство из-за непредвиденных событий?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

B2. Как часто за последний месяц Вам казалось сложным контролировать важные события Вашей жизни?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

B3. Как часто за последний месяц Вы испытывали нервное напряжение или стресс?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

B4. Как часто за последний месяц Вы чувствовали уверенность в том, что справитесь с решением ваших личных проблем?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

B5. Как часто за последний месяц Вы чувствовали, что все идет так, как Вы этого хотели?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

B6. Как часто за последний месяц Вы думали, что не можете справиться с тем, что вам нужно сделать?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

B7. Как часто за последний месяц Вы были в состоянии справиться с Вашей раздражительностью?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

B8. Как часто за последний месяц Вы чувствовали, что владеете ситуацией?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

B9. Как часто за последний месяц Вы чувствовали раздражение из-за того, что происходящие события выходили из-под вашего контроля?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

B10. Как часто за последний месяц вам казалось, что накопившиеся трудности достигли такого предела, что Вы не могли их контролировать?

1 — Никогда. 2 — Почти никогда. 3 — Иногда. 4 — Довольно часто. 5 — Часто.

Шкала катастрофизации боли

В течение жизни каждый человек испытывает боль: головную, зубную, боль в суставах или мышцах. Мы изучаем особенности Ваших представлений, о той боли, которую Вы испытываете. Приведенные ниже 14 утверждений отражают различные мысли и представления людей, связанные с болью. Отметьте, пожалуйста, наиболее подходящую оценку каждого утверждения, соответствующую вашим представлениям о боли.

	Никогда	Редко	Иногда	Часто	Всегда
1. Я беспокоюсь, что моя боль не закончится					
2. Боюсь, что могу не выдержать					
3. Боль ужасна, и думаю, мне никогда не станет лучше					
4. Боль губительна и я боюсь, что не справлюсь с ней					
5. Я больше не могу выносить боль					
6. Я опасюсь, что боль будет усиливаться					
7. Я вспоминаю о других эпизодах боли					
8. Я жду с беспокойством, когда боль, наконец, прекратится					
9. Я не могу выбросить из головы мысли о боли					
10. Я думаю, о том, как сильна моя боль					
11. Я думаю о том, как сильно я желаю прекращения боли					
12. Я ничего не могу сделать, чтобы уменьшить интенсивность боли					
13. Я опасюсь, что со мной может произойти нечто очень плохое					
14. Я чувствую, что не стоит так жить					

НЕКОТОРЫЕ ТЕРМИНЫ И ИХ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

1. *Хроническая гемофилическая артропатия* — формирующееся с детства необратимое поражение крупных суставов у больных гемофилией, обусловленное хроническим синовитом и повторяющимися гемартрозами, приводящее к утрате подвижности и сгибательной контрактуре, протекающее с хронической труднокупируемой болью различной интенсивности, в том числе с нейропатическим компонентом [1].

2. *Мониторинг индекса ноцицепции и обезболивания ANI (Analgesia Nociception Index)* — неинвазивный «мониторинг боли», основанный на измерении изменений парасимпатического компонента автономной нервной системы [2, 3].

3. *Эритромелалгия* — состояние, обусловленное повышенной вязкостью крови, внутрисосудистой гиперагрегацией тромбоцитов и воспалением артериол, клинически характеризующееся приступами острых болей в пальцах верхних и нижних конечностей, багровым покраснением кожи и ее отеком, возникающее на ранних стадиях при заболеваниях системы крови (истинная полицитемия и эссенциальный тромбоцитоз) [4].

4. *POEMS-синдром (Polyneuropathy — полинейропатия, Organomegaly — органомегалия, Endocrinopathy — эндокринопатия, Monoclonalgammopathy — моноклональная гаммапатия, Skinchanges — поражение кожи)* — состояние, встречающееся при множественной миеломе, протекающей с периферической нейропатией и остеосклеротическими очагами [4, 5].

5. *Хроническая послеоперационная боль (ХПБ)* — боль, которая развивается после хирургического вмешательства и сохраняется не менее 2 месяцев, при этом другие причины, включая хроническую боль до операции, должны быть исключены (IASP, 2009).

6. *Катастрофизация боли* — это процесс, характеризующийся преувеличенной негативной оценкой повреждений при воспоминании о ситуации боли и включающий в себя понятия: руминация

(навязчивые мысли, тревога, неспособность противостоять мыслям о боли), преувеличение тяжести боли, беспомощность. Шкала катастрофизации боли используется для прогнозирования и определения интенсивности боли [6, 7].

Список литературы

1. Srivastava A., Brewer A.K., Mauser-Bunschoten E.P., et al. Guidelines for the management of hemophilia. *Haemophilia*. 2013; 19(1): 1–47.
2. Mikaelian K.P., Zaitsev A.Yu., Svetlov V.A., Golovkin A.S. The autonomic nervous system and blood circulation system during different modes of anesthetic coinduction. *Clin Rehabil*. 2015; 29(4): 388–93.
3. Dundar N., Kus A., Gurkan Y., Toker K. Solak M. Analgesia nociception index (ani) monitoring in patients with thoracic paravertebral block: a randomized controlled study. *J Clin Monit Comput*. 2018; 32(3): 481–6.
4. Алгоритмы диагностики и протоколы лечения заболеваний системы крови. Под ред. В.Г. Савченко. М.: Практика. 2018. Т. 2. С. 725–39.
5. Dispenzieri A., Kyle R.A., Lacy M.Q., et al. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood*. 2003; 101(7): 2496–506.
6. Drahovzal D.N., Stewart S.H., Sullivan M.J.L. Tendency to Catastrophize Somatic Sensations: Pain Catastrophizing and Anxiety Sensitivity in Predicting Headache. *Cognitive Behaviour Therapy*. 2006; 35(4): 226–35.
7. Wong W.S., Lam H.M.J., Chen P.P., et al. Fielding The Fear-Avoidance Model of Chronic Pain: Assessing the Role of Neuroticism and Negative Affect in Pain Catastrophizing Using Structural Equation Modeling. *Journail of Behavioural Medicine*. 2015; 118–31.

СОАВТОРЫ ОТДЕЛЬНЫХ ГЛАВ

Савченко Валерий Григорьевич, главный внештатный специалист гематолог Минздрава России, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Генеральный директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Галстян Геннадий Мартинович, доктор медицинских наук, заведующий отделением реанимации и интенсивной терапии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Менделеева Лариса Павловна, доктор медицинских наук, профессор, заместитель генерального директора по научной работе и инновациям, заведующая отделением высокодозной химиотерапии паранепротемических гемобластозов ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Берсенева Евгения Александровна, доктор медицинских наук, руководитель центра высшего и дополнительного профессионального образования ФГБНУ «Национальный НИИ общественного здоровья имени Н.А. Семашко».

Гемджян Эдуард Георгиевич, старший научный сотрудник лаборатории биостатистики ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зоренко Владимир Юрьевич, доктор медицинских наук, заведующий отделом гемофилии и других коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Зозуля Надежда Ивановна, доктор медицинских наук, заведующая отделом коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Полянская Татьяна Юрьевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела гемофилии и других коагулопатий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Пшеничникова Олеся Сергеевна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории Генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Сурин Вадим Леонидович, старший научный сотрудник, и.о. заведующего лаборатории Генной инженерии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Соколова Манана Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, врач-гематолог ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Шулутко Елена Марковна, кандидат медицинских наук, врач-анестезиолог-реаниматолог, врач высшей категории, заслуженный врач Российской Федерации. Заведующая отделением анестезиологии и реаниматологии Гематологического научного центра МЗ РФ с 1992 по 2014 год. Доцент кафедры анестезиологии реаниматологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Городецкий Владимир Матвеевич, член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор. Профессор курса клинической трансфузиологии при кафедре анестезиологии и реанимации ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского.

БЛАГОДАРНОСТИ

Автор выражает благодарность за помощь в консультировании и решении различных технических вопросов в работе противоболевой службы:

президенту Всероссийского общества гемофилии Жулеву Ю.А., профессору д.э.н. Габуевой Л.А., д.м.н. Буланову А.Ю., к.м.н. Спирину М.В., врачу-гематологу Кумсковой М.А., с.н.с. к.м.н. Аль-Ради Л.С., профессору д.м.н. Левченко К.П., специалисту по продукции ООО «Б.Браун Медикал» Витехновскому А.В., представителям фирмы «MetroDoloris Ragniez F. и Чумаченко Е.Д., специалисту по программированию Егоренкову А.А., врачу-неврологу Соколовой Е.Ю., к.м.н., доценту Чирюканову М.В., президенту Эстонского общества лечения боли Габовичу Б., специалисту по лечению боли Куневичу М.П., д.м.н. Белфер И., фоторедактору Полонскому И.В.

ОБ АВТОРЕ

Левченко Ольга Константиновна

Кандидат медицинских наук

Врач терапевт, анестезиолог-реаниматолог, гематолог, организатор здравоохранения

Руководитель комитета боли в гематологии Российского межрегионального общества по изучению боли (РОИБ)

Заведующая редакцией журнала «Гематология и трансфузиология»

Заведующая методическим симуляционно-аккредитационным центром ФГБУ «НМИЦ гематологии» МЗ РФ

Закончила Московскую медицинскую академию имени И.М. Сеченова, лечебный факультет, интернатуру по специальности «терапия» в клинике нефрологии, внутренних и профессиональных болезней имени Е.М. Тареева Московской медицинской академии имени И.М. Сеченова, ординатуру по специальности «анестезиология и реаниматология» на базе ФГБУ «Гематологический научный центр» МЗ РФ.

Защитила кандидатскую диссертацию по теме «Аналгезия хирургических вмешательств и болевых синдромов у пациентов заболеваниями системы крови и доноров костного мозга».

Прошла первичную переподготовку по специальностям «Гематология» и «Организация здравоохранения». Дополнительное профессиональное образование получила в Российской академии народного хозяйства и государственной службы при президенте РФ по курсу «МВА в здравоохранении».

Обучалась лечению болевых синдромов в Эстонии и Германии.

Автор двух патентов на изобретение в области «медицины боли».

Автор книг «Гемофилия и боль», «Организация противоболевой помощи в гематологии».

Facebook: [hematologypain](#)

Инстаграм: [больвгематологии \(bolvgematologii\)](#)

E-mail: levchenkokp@rambler.ru

ДЛЯ ЗАМЕТОК

Научное издание

БОЛЬ В ГЕМАТОЛОГИИ

О. К. Левченко

ISBN 978-5-902438-87-8

Издательство ООО «Светлица»
Москва, ул. 15-я Парковая; д. 5, оф. 207,
info.svetli@mail.ru.

Подписано в печать 28.09.2020. Формат 70 × 100/16.
Гарнитура Newton. Бумага офсетная.
Печать офсетная. Усл. печ. л. 19,25.
Заказ № 7020. Тираж 500 экз.
Отпечатано в типографии ООО «Светлица»