

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«НАЦИОНАЛЬНЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ЦЕНТР
НЕЙРОХИРУРГИИ ИМЕНИ АКАДЕМИКА Н.Н. БУРДЕНКО»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Тере Валентина Андреевна

Послеоперационный болевой синдром и его коррекция после нейрохирургических
вмешательств у детей

3.1.10. Нейрохирургия

3.1.12. Анестезиология и реаниматология

Диссертация на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Научные руководители:

кандидат медицинских наук Сатанин Леонид Александрович

доктор медицинских наук Куликов Александр Сергеевич

Москва - 2025

Оглавление

| | |
|---|----|
| Введение..... | 4 |
| Глава 1 Обзор литературы..... | 13 |
| 1.1 Физиология боли у детей..... | 13 |
| 1.2 Диагностика болевого синдрома у детей..... | 16 |
| 1.3 Факторы, влияющие на послеоперационную боль в нейрохирургии..... | 21 |
| 1.4 Методы медикаментозной коррекции болевого синдрома у детей..... | 22 |
| 1.4.1 Опиаты | 22 |
| 1.4.2 Трамадол | 24 |
| 1.4.3 Нестероидные противовоспалительные средства..... | 26 |
| 1.4.4 Парацетамол..... | 27 |
| 1.4.5 Габапентины..... | 28 |
| 1.4.6 Кетамин..... | 29 |
| 1.4.7 Дексаметазон | 31 |
| 1.4.8 Лидокаин | 32 |
| 1.5 Регионарная анестезия скальпа..... | 34 |
| 1.6 Нефармакологические методы | 37 |
| 1.7 Режимы назначения препаратов в детской практике..... | 37 |
| 1.8 Мультиmodalная анальгезия..... | 38 |
| 1.9 Инструментальные методы оценки уровня боли у детей..... | 40 |
| Глава 2 Характеристика клинического материала и методов исследования..... | 47 |
| 2.1 Общая характеристика материала..... | 47 |
| 2.2 Материалы и методы проспективного одноцентрового обсервационного исследования выраженности послеоперационного болевого синдрома у детей, перенесших нейрохирургическое вмешательство..... | 48 |
| 2.2.1 Критерии включения и исключения | 49 |
| 2.2.2 Методы проспективног одноцентрового обсервационного исследования выраженности послеоперационного болевого синдрома у детей, перенесших нейрохирургическое вмешательство | 50 |
| 2.2.3 Протокол периоперационного ведения | 53 |

| | |
|--|----|
| 2.3 Материалы и методы проспективного наблюдательного исследования клинической эффективности периперационного использования инструментальной оценки ноцицептивного стресс-ответа с помощью системы мониторинга стрессовых состояний NeonFSC..... | 54 |
| 2.3.1 Критерии включения и исключения | 55 |
| 2.3.2 Методы проспективного наблюдательного исследования клинической эффективности периперационного использования инструментальной оценки ноцицептивного стресс-ответа с помощью системы мониторинга стрессовых состояний NeonFSC | 55 |
| 2.4 Материалы и методы проспективного одноцентрового наблюдательного исследования применения мультимодальной схемы обезболивания у детей с краниосиностозами..... | 57 |
| 2.4.1 Критерии включения и исключения | 57 |
| 2.4.2 Методы проспективного одноцентрового наблюдательного исследования применения мультимодальной схемы обезболивания у детей с краниосиностозами..... | 59 |
| 2.4.3 Протокол мультимодальной анальгезии | 63 |
| 2.5 Статистическая обработка | 64 |
| Глава 3 Послеоперационный болевой синдром у детей, перенесших нейрохирургические вмешательства | 65 |
| Глава 4 Клиническая эффективность периперационного инструментального метода оценки активизации ноцицептивной системы с помощью системы мониторинга стрессовых состояний NeonFSC | 71 |
| Глава 5 Клиническая эффективность мультимодальной схемы периперационного обезболивания у детей с краниосиностозами..... | 76 |
| Заключение..... | 83 |
| Выводы..... | 92 |
| Практические рекомендации..... | 94 |
| Список сокращений | 95 |
| Список литературы | 96 |

Введение

Актуальность темы исследования

Послеоперационная боль в той или иной степени сопровождает любые хирургические вмешательства. При этом длительное время считалось, что нейрохирургические операции не сопровождаются выраженной послеоперационной болью [1]. Однако накопленные за последние пару десятилетий клинические доказательства свидетельствуют, что это далеко не так.

Многочисленные работы показывают, что у взрослых пациентов после краниотомии в первые послеоперационные сутки значительная боль (более 5-6 по ВАШ) может наблюдаться более чем в 60% случаев [2], а после обширных спинальных вмешательств этот процент может быть еще выше [3].

На фоне этих данных не вызывает сомнения, что и в детской популяции нейрохирургических больных, выраженность послеоперационного болевого синдрома может быть значительной, однако, на сегодняшний день, в литературе чрезвычайно мало сведений об особенностях послеоперационной боли у этой категории пациентов [4] [5].

В виду того, что боль является субъективным переживанием, перед клиницистами встает вопрос оценки выраженности данного состояния. Непросто объективизировать внутреннее ощущение человека, особенно, если речь идет о детях. Для унификации оценки в мировой практике имеются стандартизованные шкалы. При выборе той или иной шкалы одним из наиболее важных критериев является возраст ребенка. Для детей младше шести лет используются поведенческие шкалы FLACC, EVENDOL и другие, учитывающие особенности движений ребенка, выражение лица, ответ на внешние раздражители и т.д. [6]. Для пациентов старшего возраста, способных к продуктивному контакту с врачом, оптимальным выбором количественной оценки боли являются числовые шкалы (ВАШ, NRS)[5].

Задача объективизации степени выраженности болевого синдрома

усложняется тем, что не существует единого лабораторного или физикального маркера уровня боли. Для количественного мониторинга анальгезии используются различные методики, основанные на анализе кожной проводимости, вариабельности сердечного ритма, анализе ЭЭГ, диаметра зрачка [7].

Интенсивность боли в первые сутки после операции определяет дальнейшую динамику развития болевого синдрома и потенциальный риск ее трансформации в хроническую форму [8]. В связи с этим, оценка уровня болевого синдрома крайне важна на первые сутки после операции.

Выбор эффективной и безопасной анальгетической терапии при проведении нейрохирургических вмешательств еще одна непростая задача, с которой сталкивается врач, работающий с пациентами данного профиля. Одним из наиболее актуальных подходов в предотвращении и лечении болевого синдрома является мультимодальный подход, включающий в себя совместное применение местных анестетиков и анальгетических препаратов различных групп [9–12].

Несмотря на то, что мультимодальный подход зарекомендовал себя как наиболее безопасный и эффективный способ предотвращения и лечения боли у детей, единого протокола действий для пациентов нейрохирургического профиля до настоящего времени разработано не было в виду наличия нежелательных эффектов у каждой группы препаратов и недостатка данных об их использовании в детской нейроанестезиологии [13].

В мировой практике одними из наиболее часто назначаемых препаратов для купирования боли после нейрохирургических операций в педиатрии являются опиаты. Несмотря на то, что на фоне назначения данной группы препаратов такие опасные побочные эффекты как апноэ и снижение уровня бодрствования встречаются редко, использование данной группы лекарств ограничено рядом потенциальных особенностей метаболизма и наличия риска грозных побочных эффектов. Так, на данный момент кодеин и трамадол запрещены к использованию в педиатрии в ряде стран [14,15]. В США FDA ограничила возможности назначений этих препаратов из-за рисков развития апноэ у детей после их введения. Исследования, указывающие на опасность использования трамадола из-за

непредсказуемости его метаболизма, связанного с со скоростью конверсии, опосредованную геном CYP2D6, демонстрируют потенциальную угрозу для ряда пациентов с определенным генотипом, который не может быть определен в рутинной практике стационаров [16]. К тому же, трамадол имеет эметогенные и проконвульсивные свойства, крайне неблагоприятные для пациентов нейрохирургического профиля. Таким образом, серьезные побочные эффекты ограничивают возможность повсеместного назначения препаратов данной группы. И если в российской медицинской практике кодеин используется редко, то трамадол является одним из самых распространенных и зачастую единственно доступных сильнодействующих препаратов в клинической практике.

Одними из самых доступных анальгетиков также являются НПВС (нестероидные противовоспалительные средства) – препараты, широко используемые как в варианте монотерапии, так и в комбинации с опиатами. Однако спектр возможных осложнений большинства препаратов этой группы включает подавление активности тромбоцитов, что ставит вопрос о степени безопасности их использования в нейрохирургии.

Еще одним компонентом, используемым в детской нейроанестезиологии, является регионарная анестезия, представленная в опубликованных исследованиях, как безопасное и эффективное средство для профилактики болевого синдрома после краниотомии [17]. Однако имеющиеся на сегодняшний день данные о применении данной методики весьма ограничены.

Другой проблемой, которая напрямую влияет на возможность выбора препаратов в реальной клинической практике, являются законодательные ограничения, ограничивающие доступ к большинству анальгетических препаратов, используемых у взрослых пациентов [18].

Таким образом, на сегодняшний день, разработка безопасного и эффективного протокола обезболивания в детской нейрохирургии является крайне актуальной клинической задачей.

Степень разработанности темы исследования

Понимание и общие принципы терапии послеоперационной боли у детей

отразились в отдельных профессиональных клинических руководствах, например «Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology» (ESPA Pain Management Ladder Initiative). Однако всесторонних и общепринятых руководств и рекомендаций по ведению нейрохирургических пациентов опубликовано не было. В отечественной литературе тема освещена в крайне ограниченном формате. Говоря о проблеме послеоперационного болевого синдрома у детей в нейрохирургии, стоит отметить, что в нашей стране на данное время отсутствуют схемы и не обобщены принципы, нацеленные на предупреждение и лечение данного состояния у рассматриваемой категории больных.

В Российской Федерации за последние 10 лет нами не найдено проспективных исследований, посвященных исследованию развития болевого синдрома у детей после нейрохирургических вмешательств. Иностраных работ по данной тематике опубликовано ограниченное количество. Большинство из них узконаправленные и не охватывают весь спектр таких пациентов. Каких-либо алгоритмов по предупреждению послеоперационного болевого синдрома или четких критериев, указывающих на необходимость профилактики, они не предоставляют.

Вышеизложенное дает нам право сделать вывод о том, что степень разработанности темы исследования недостаточна.

Цель исследования

Повысить эффективность диагностики, профилактики и коррекции послеоперационного болевого синдрома у детей, перенесших нейрохирургическое вмешательство.

Задачи исследования

1. Изучить степень выраженности послеоперационного болевого синдрома у детей с нейрохирургической патологией.
2. Изучить различные подходы к оценке выраженности интраоперационной

и послеоперационной боли у нейрохирургических пациентов детского возраста (поведенческие и аналоговые шкалы, лабораторные показатели, оценка болевого синдрома с помощью системы мониторинга стрессовых состояний NeonFSC).

3. Оценить взаимосвязь объема хирургического вмешательства и выраженности болевого синдрома у детей после нейрохирургических операций.

4. Определить направления повышения эффективности послеоперационного обезболивания у детей после проведения различных видов нейрохирургических вмешательств.

5. Разработать пациент-ориентированный алгоритм использования обезболивающих препаратов у детей после нейрохирургических вмешательств повышенного риска развития выраженного послеоперационного болевого синдрома.

6. Оценить клиническую эффективность разработанного алгоритма профилактики и коррекции послеоперационного болевого синдрома у детей после нейрохирургических вмешательств.

Научная новизна

Впервые создан научно-обоснованный пациент-ориентированный мультимодальный алгоритм периоперационного обезболивания для нейрохирургических пациентов детского возраста и оценить эффективность его применения.

Изучена динамика выраженности болевого синдрома среди детей после нейрохирургических операций.

Изучена методика оценки интраоперационного стресс-ответа с помощью системы мониторинга стрессовых состояний NeonFSC.

Проведена оценка взаимосвязи объема хирургического вмешательства и выраженности болевого синдрома у детей после нейрохирургических операций.

Методология исследования и методы диссертационного исследования

Проведено проспективное одноцентровое обсервационное исследование

выраженности послеоперационного болевого синдрома у детей после нейрохирургических вмешательств в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России в период с октября 2019 года по февраль 2024 года.

В работе применен комплексный методологический подход с применением анамнестического, клинического методов исследования. Методология, использованная в исследовании, базируется на современных теоретических и практических основах нейрохирургического лечения пациентов с оценкой анестезиологических рисков в предоперационном периоде.

Всем пациентам проведены клинические (неврологическое, нейроофтальмологическое и оториноларингологическое обследования), нейровизуализационные и лабораторные методы исследования (общий анализ крови, коагулограмма, биохимический анализ крови).

Объект исследования – пациенты детского возраста (от 2-х месяцев до 18 лет) с нейрохирургической патологией, оперированные с октября 2019 года по февраль 2024 года в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России. В исследование включены 400 пациентов.

Предметом исследования являлись результаты инструментальных методов исследования (система мониторинга стрессовых состояний NeonFSC), функциональный статус детей до и после хирургического лечения (поведенческие и аналоговые шкалы оценки боли).

В ходе исследования применялись общенаучные методы статистического и сравнительного анализов, табличные и графические приемы визуализации данных. Работа выполнена в соответствии с современными требованиями к научно-исследовательской работе.

Теоретическая и практическая значимость

Теоретическая значимость исследования заключается в выявлении степени выраженности послеоперационного болевого синдрома у детей после нейрохирургических вмешательств, а также выявлении основных предикторов развития болевого синдрома высокой интенсивности в рассматриваемой

популяции.

Практическая значимость работы заключается в разработке практического протокола, направленного на предотвращение и своевременную коррекцию болевого синдрома, снижение риска осложнений и оптимизацию послеоперационного ведения пациента в детской нейрохирургической практике.

Положения, выносимые на защиту

1. Послеоперационный болевой синдром средней и выраженной интенсивности у детей является распространенным осложнением нейрохирургических операций.

2. Наиболее выраженные проявления болевого синдрома фиксируются в первые сутки после операции в группе спинальных, субтенториальных вмешательств, а также после коррекции краниосиностозов у детей.

3. В основе оценки и коррекции анальгетической терапии лежит рутинное применение шкал оценки выраженности болевого синдрома, адаптированных для использования у пациентов соответствующего возраста.

4. Эффективная профилактика и коррекция послеоперационного болевого синдрома требует применения мультимодального подхода, включающего регионарные методики обезболивания, а также системные анальгетики, применяемые по графику, а не по требованию.

5. Конкретная схема применения регионарных и системных анальгетиков зависит от характера проводимого нейрохирургического вмешательства. При проведении коррекции краниосиностоза эффективна комбинация регионарной анестезии скальпа, выполненной до разреза, и нестероидные противовоспалительные средства (парацетамол, ибупрофен и т.д.), назначаемых по графику.

Степень достоверности

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается изучением достаточного объема научной литературы, системной проработкой

проблемы, соответствием используемых методов поставленным в работе целям и задачам, количественным и качественным анализом теоретического и эмпирического материала. Результаты исследований согласуются с опубликованными данными по тематике диссертации.

Подготовка, статистический анализ и интерпретация полученных результатов проведены с использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, подкреплены убедительными фактическими данными, наглядно представленными в приведенных таблицах и рисунках в тексте диссертации.

Внедрение в практику

Данные, полученные в результате исследования, включая предложенную схему профилактики болевого синдрома у детей после нейрохирургических вмешательств, внедрены в работу 1 нейрохирургического отделения (детская нейрохирургия), 2 нейрохирургического отделения (детская нейрохирургия) и отделения анестезиологии-реанимации ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Апробация результатов

Результаты проведенной работы доложены и обсуждены на: XVII Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов. Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2018) (г. Санкт-Петербург, 28-30 сентября 2018 г.); XXI Съезде Федерации анестезиологов и реаниматологов. Форум анестезиологов и реаниматологов России (ФАРР-2023) (г. Санкт-Петербург, 14-16 октября 2023 г.); на расширенном заседании проблемных комиссий «Детская нейрохирургия» и «Анестезиология-реаниматология» в ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России 03.07.2025 (протокол № 7/25).

Публикации

По теме диссертации было опубликовано 15 научных работ, которые полностью отражают результаты выполненной работы, из них 10 - статей в научных рецензируемых журналах, входящих в перечень ВАК при Минобрнауки России, 2 - в зарубежных журналах, 3 – в виде тезисов в сборниках съездов.

Личный вклад автора

Автору принадлежит ведущая роль в сборе материала, анализе, обобщении и научном обобщении полученных результатов, в непосредственном участии во всех этапах исследования: проведении анестезиологического обеспечения нейрохирургических операций, статистической обработке фактического материала, подготовке публикаций результатов исследования, формулировке выводов и практических рекомендаций, написании текста диссертации и автореферата.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 109 страницах машинописного текста и состоит из введения, пяти глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 11 таблицами и 20 рисунками. Список литературы содержит 155 источника (19 отечественных и 136 зарубежных).

Глава 1 Обзор литературы

1.1 Физиология боли у детей

Выбор анальгетической терапии при проведении нейрохирургических вмешательств – один из важнейших вопросов, с которым сталкивается анестезиолог[19].

Долгое время бытовало мнение, что болевой синдром у нейрохирургических пациентов слабо выражен и эта проблема не привлекала к себе достаточного внимания специалистов. Тем не менее, в последнее время появляется все больше исследований, которые показывают, что взрослые пациенты после подобных операций испытывают значительный болевой синдром, субъективно оцениваемый как боль средней и высокой интенсивности (основываясь на данных визуальных аналоговых шкал)[1,20–27]. Опубликованные данные, посвященные детям довольно ограничены. Однако имеющиеся публикации указывают на то, что боль в послеоперационный период у детей в нейрохирургии также часто недооценивается[10–12,28].

Важно иметь в виду, что согласно современным представлениям о патофизиологии острой боли, ее интенсивность в первые сутки после операции определяет дальнейшую динамику развития болевого синдрома и потенциальный риск трансформации в хронический болевой синдром[8,9].

Боль после краниотомии представляет особую дополнительную угрозу для пациента в связи с повышением внутричерепного давления из-за крика и плача, подъемом артериального давления на фоне дискомфорта, что, в свою очередь ведет к повышению риска развития внутричерепной гематомы[29,30]. При этом единого протокола действий для пациентов нейрохирургического профиля до настоящего времени разработано не было в виду наличия нежелательных эффектов у каждой группы препаратов и недостаточности данных об их использовании в детской нейроанестезиологической практике [10,13]. Среди побочных эффектов обезболивающих препаратов наиболее часто описываются: снижение агрегации

тромбоцитов, ассоциированное с применением НПВС, депрессия дыхания, а также тошнота и рвота, сопряженные с назначением опиатов[31].

Публикации последних лет указывают на то, что наиболее оправданным подходом в детской нейрохирургии является мультимодальная анальгезия[10–12,32], сочетающая в себе разнообразие препаратов и техник обезболивания как в периоперационном, так и послеоперационном периоде, направленные на блокировку передачи болевых импульсов на различных уровнях передачи сигнала по нервному волокну[9].

Боль — это не просто физиологическая передача ноцицептивных сигналов от места повреждения к мозгу и их последующая модуляция в центральной нервной системе, боль — это сложное ощущение, которое интегрируется и осознается человеком в высших, сознательных центрах мозга[4]. Как и в случае с симфонической музыкой, нет двух людей, которые воспринимали бы ее одинаково. Несмотря на то, что физиология передачи звука у всех нас одинакова, симфоническая музыка для одних просто ужасна, а для других – великолепна, и именно такая аллегория как нельзя точно описывает суть субъективной оценки боли и трудности для ее объективной диагностики[10–12].

Многие нервные пути, необходимые для передачи, восприятия и модуляции боли, присутствуют и функционируют к 24 неделе беременности [33,34]. Передача нервных импульсов по периферическим нервам у новорожденных происходит медленнее из-за неполной миелинизации при рождении, основными ноцицептивными нейронами как у новорожденных, так и у взрослых являются либо немиелинизированные С-волокна, либо тонко миелинизированные А δ -волокна. Исследование, проведенное Goskan et al. в 2015 году продемонстрировало, что в ответ на болевые стимулы мозг ребенка реагирует сопоставимо с мозгом взрослого: у детей с рождения активны участки мозга, отвечающие за чувствительный и двигательный компонент реакции на боль, при этом они отличаются более высокой чувствительностью к ноцицептивным раздражителям[35]. Плотность расположения ноцицепторов в коже у новорожденных больше, чем у взрослых. У недоношенных детей ноцицептивные

рефлексы способны возникать при слабом раздражении (даже при тактильной стимуляции кожи), а распространение ответа проходит значительно быстрее, чем у детей старшего возраста. Вероятно, этот феномен связан с особенностями сенсорной иннервации, отличающейся тем, что нейроны задних рогов спинного мозга, получают импульсы с большей площади поверхности тела за счет накладывания и перекрывания рецепторных полей и из-за близкого расположения ноцицептивных и тактильных волокон в спинном мозге[14,36,37]. Новорожденные и младенцы чувствительны к боли на поведенческом и эмоциональном уровне, их реакции находятся под влиянием биологических факторов и факторов окружающей среды[10–12]. Незрелость ноцицептивной системы новорожденного ребенка и детей первого года жизни относится не к способности переживать боль, а к неспособности сообщить о ней [37] .

После острой травмы, такой как хирургическое вмешательство или случайная травма, высвобождаются медиаторы воспаления, которые снижают болевой порог в месте повреждения (первичная гипералгезия) и в окружающих неповрежденных тканях (вторичная гипералгезия). Медиаторы воспаления, к которым относятся ионы водорода и калия, гистамин, лейкотриены, простагландины, цитокины, серотонин, брадикинины и факторы роста нервов, активируя рецепторы вместе с повторяющимися раздражениями ноцицептивных волокон вызывают снижение порога возбуждения, что приводит к периферической сенсibilизации. Эти факторы также являются потенциальными объектами терапевтического вмешательства. Вторичные эффекты периферической сенсibilизации включают гипералгезию, повышенную реакцию на вредные раздражители и аллодинию, при которой ноцицептивные волокна начинают передавать нервные импульсы в ЦНС, что приводит к ощущению боли от неболевых раздражителей.

Первичные афферентные нейроны попадая в спинной мозг разделяются и занимают боковое положение. Афферентные нейроны выделяют один или несколько нейромедиаторов: аминокислоты (глутамат и аспартат) или пептидные нейромедиаторы (субстанция Р, нейрокинин А, нейропептид, связанный с геном

кальцитонина (CGRP), холецистокинин и соматостатин). Нейроны "второго порядка", получающие эти химические сигналы, интегрируют афферентную информацию со стимулирующими и тормозящими воздействиями интернейронов и нисходящих нейрональных проекций. Именно схождение в спинном роге сигналов от целой сети заинтересованных нейронов отвечает за большую часть обработки, усиления и модуляции боли. По восходящим спиноталамическому, спиноретикулярному и спиномезенцефалическим трактам ноцицептивные сигналы поступают в супраспинальные центры (околоводопроводное серое вещество, голубое пятно, гипоталамус, таламус и кору головного мозга), где они интегрируются с вегетативными и проприоцептивными сигналами и модулируются. Это модулирование, в частности, с помощью эндогенных опиоидов, гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) и норадреналина, может облегчить восприятие боли, и даже полностью подавить ее. Воздействие на боль в периферических, спинальных и супраспинальных областях помогает добиться лучшего обезболивания, чем ориентация только на один уровень формирования болевого ощущения, и является основополагающим принципом мультимодальной анальгезии[36].

1.2 Диагностика болевого синдрома у детей

«Золотым стандартом» оценки боли у детей, как и у взрослых, является самооценка, дополненная анализом биологических реакций организма и поведения ребенка. Однако, биологические и поведенческие показатели могут не отражать в полной мере реальную интенсивность и наличие боли. Кроме того, психологическая составляющая часто затрудняет объективную оценку[38] [13,32,39,40].

Дети начинают говорить о боли примерно в возрасте 1,5 лет, часто не употребляют слово «боль», а используют собственные слова. Большинство детей старше 2 лет способны пожаловаться на наличие боли и указать ее локализацию. В 3-4 года у ребенка появляются когнитивные возможности описывать интенсивность боли (например, «сильно болит», «немножко болит»). В 4-5 лет

появляются способности к тестированию (можно начинать использовать шкалы оценки боли с простейшими тестами) и предоставлению качественной и количественной информации о боли [11,38]. В возрасте старше 8 лет дети способны описывать качество перенесенного опыта боли. Подростки способны описывать результат воздействия повреждающего фактора и чувственную составляющую.

В тех случаях, когда самооценка ребенка невозможна или затруднительна, специалисты прибегают к поведенческим шкалам оценки интенсивности боли и эффективности лечения [36,41].

Боль у детей необходимо рутинно оценивать наряду с артериальным давлением, частотой сердечных сокращений, температурой и частотой дыхания пациента. Цель оценки боли – понимание, что испытывает ребенок, и установление влияющих на нее факторов (усиливающих и облегчающих). Рутинно используют субъективные методы оценки боли с помощью шкал: это делает сам пациент или врач, медсестра или родители больного ребенка. В процессе оценки проводят идентификацию типа боли, ее интенсивность (слабая, умеренная, сильная) и продолжительность; устанавливают локализацию и определяют эффективность лечения. При любом виде боли нужно понять причину и корректировать ее, если это возможно[32].

Оценка боли у детей включает в себя:

- анализ предыдущего опыта болевых ощущений, анамнеза болезни, лечения и ответа на лечение;
- анализ болевых ощущений в настоящее время (отношение к боли ребенка и родителей, личностные особенности ребенка до болезни и в настоящее время; вербальные и поведенческие сигналы, которые использует ребенок для выражения боли; как родители описывают боль; что делают или не делают родители и/или лица, ухаживающие за ребенком; что эффективнее всего облегчает боль; динамика боли; влияет ли боль на сон, эмоциональное состояние и привычную активность ребенка).

При оценке боли учитывают невербальные знаки со стороны ребенка и уровень развития пациента[19,41]. Важно, чтобы ребенок сам рассказал о своей

боли. Если ребенок не может говорить, описание боли ложится на родителей или опекунов. Родители, как правило, знают типичную реакцию своих детей на боль. Для оценки боли у детей младше 3 лет, а также у детей с задержкой речевого и умственного развития используется метод наблюдения за поведением[11,38]. Шкалы помогают оценивать динамику боли и ответ на лечение, сформировать у ребенка понимание, что к его боли неравнодушны и пытаются помочь, стандартизировать профессиональное обсуждение болевого синдрома. Таким образом можно выделить основные принципы использования шкал оценки боли у детей, которые могут помочь клиницисту в практике[32]:

1. Наличие исходных баллов измерения боли для сравнения с баллами после назначения или коррекции лечения;
2. Регулярная оценка боли, например, каждые 4-6 часов, а в тяжелых случаях – чаще;
3. Выбор шкалы в соответствии с возрастом и когнитивно-вербальным статусом ребенка;
4. Наличие четких инструкций по использованию и интерпретации результатов;
5. Документирование в амбулаторной/стационарной карте пациента названия шкалы и результатов оценки боли (в баллах);
6. При отсутствии боли, указание в медицинской документации, что боли нет.

Идеальная шкала для оценки боли должна быть достаточно чувствительной и непредвзятой, иметь логичную структуру, быть надежной, обладать удобным дизайном, высокой достоверностью, и быть легкой для понимания и использования у всех детей со всеми типами боли во всех клинических ситуациях[40,42]. Однако таких шкал не существует. И совсем немного шкал обладают высокой достоверностью и в то же время являются поливалентными.

В зависимости от возраста ребенка, одними из наиболее часто используемых шкал являются: FLACC (Faces, Legs, Activity, Cry and Consolability Scale) для детей младшего возраста[43], для школьников Wong-Baker Faces pain scale или Faces Pain

Scale-Revised (WBFS)[42], для взрослых детей аналоговая шкала от 0 до 10 баллов (Рисунок 1, Таблица 1). Шкала FLACC от 0 до 10 баллов – это метод объективизации состояния и поведения ребенка, который был разработан для проведения простой и всесторонней оценки детей в возрасте от 1 до 6 лет[13,44]. Шкала WBFS (серия из картинок с лицами, изображающих различные эмоции градуируется от «наиболее тяжелой боли, которую можно вообразить» до счастливого лица, что демонстрирует «состояние без боли») чаще используется для детей от 7 до 12 лет, но также может быть применима и к детям более младшего возраста при условии их способности к самооценке своего состояния[13,44,45].

| | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|--------------------------------------|--|--|--|---|--|--|--|--|--|--|--|
| Описание степени боли с помощью слов | Боль отсутствует | Легкая боль | Умеренная боль | Умеренная боль | Умеренная боль | Умеренная боль | Умеренная боль | Умеренная боль | Сильная боль | Сильная боль | Непереносимая боль |
| Шкала лиц Вонга—Бэйкера |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| Шкала переносимости боли | Боль отсутствует | Боль можно игнорировать | Боль мешает деятельности | Боль мешает концентрироваться | Боль мешает концентрироваться | Боль мешает концентрироваться | Боль мешает концентрироваться | Боль мешает концентрироваться | Боль мешает основным потребностям | Боль мешает основным потребностям | Необходим постельный режим |

Рисунок 1 - Визуальная аналоговая шкала, цифровая шкала и шкала Вонга-Бэйкера

Таблица 1 - Поведенческая шкала FLACC (FACE, LEGS, ACTIVITY, CRY, CONSOLABILITY) для детей до 7 лет

| Параметры | Характеристика | Баллы | Балл оценки |
|--------------------------------|---|-------|-------------|
| Лицо | Неопределенное выражение или улыбка. | 0 | |
| | Редко - гримаса или сдвинутые брови. Замкнутость. Не проявляет интереса. | 1 | |
| | Частое или постоянное дрожание подбородка. Сжимание челюстей. | 2 | |
| Ноги | Нормальное положение, расслабленность. | 0 | |
| | Не может найти нормального положения, постоянно двигает ногами. Ноги напряжены. | 1 | |
| | Брыкание или поднимание ног. | 2 | |
| Движения | Лежит спокойно, положение нормальное, легко двигается. | 0 | |
| | Корчится, сдвигается вперед и назад, напряжен. | 1 | |
| | Выгибается дугой; ригидность; подергивания. | 2 | |
| Плач | Нет плача (в состоянии бодрствования и во сне) | 0 | |
| | Стонет или хнычет; время от времени жалуется. | 1 | |
| | Долго плачет, кричит или всхлипывает; часто жалуется. | 2 | |
| Насколько поддается успокоению | Доволен, спокоен | 0 | |
| | Успокаивается от прикосновений, объятий, разговоров. Можно отвлечь. | 1 | |
| | Трудно успокоить | 2 | |
| Суммарный балл: | | | |

1.3 Факторы, влияющие на послеоперационную боль в нейрохирургии

Болевой синдром, развивающийся после краниотомии обусловлен хирургическими манипуляциями во время операций. К наиболее болезненным этапам операции можно отнести следующие: разрез, тракция мягких тканей, отсепаровка надкостницы, разрез твердой мозговой оболочки[3][46].

Факторы, обуславливающие развитие боли после операции, проистекают в первую очередь из анатомических особенностей. Волосистая часть головы состоит из пяти слоев: кожи, подкожной клетчатки, эпикраниума, подапоневротической ареолярной ткани и перикраниума. Иннервация волосистой части головы и твердой мозговой оболочки осуществляется через тройничный нерв, включая его ганглий, три основных отдела и их ответвления; три верхних шейных нерва; шейный симпатический ствол; вторичные ответвления от блуждающего нерва, а также небольшие ответвления от подъязычного нерва и несколько ответвлений от лицевого и языкоглоточного нервов. В твердой мозговой оболочке человека обнаруживаются катехоламинергические нервные волокна, при этом базальная область иннервируется более интенсивно, чем область свода черепа. Более того, эти нервные волокна встречаются в большем количестве в периваскулярной зоне твердой мозговой оболочки по сравнению с межсосудистой зоной [47]. Предполагается, что именно эти катехоламинергические нервные волокна могут играть роль в патогенезе головной боли [48].

Согласно современным представлениям, болевые ощущения после операции в основном возникают в перикраниальных мышцах и мягких тканях[3]. Наиболее часто боль после краниотомии локализуется в затылочной и верхней шейной области, что связано с напряжением мышц в области свежей операционной раны.

Существующие данные свидетельствуют о том, что сам по себе хирургический доступ может вызывать длительные изменения в функционировании центральной нервной системы, что, в свою очередь, может способствовать усилению послеоперационной боли [48]. Особенностью обширных бифронтальных доступов является повреждение мелких ветвей нервов в области волосистой части головы, что в отдельных случаях может привести к

формированию невропатического компонента и повысить риски хронизации болевого синдрома после операции [46].

Нозологическое разнообразие нейрохирургической патологии предполагает использование различных хирургических доступов, и чем более обширный и травматичный доступ избирается хирургом, тем более вероятно будет развитие болевого синдрома высокой интенсивности [3,30]. Одними из наиболее травматичных операций, с точки зрения работы с мягкими тканями свода черепа, являются открытые реконструктивные операции по поводу коррекции краниосиностозов. Учитывая тот факт, что возраст пациентов данной группы редко превышает младенческий период, работа с данной категорией пациентов является нетривиальной задачей как для нейрохирурга, так и для анестезиолога (Рисунок 2).

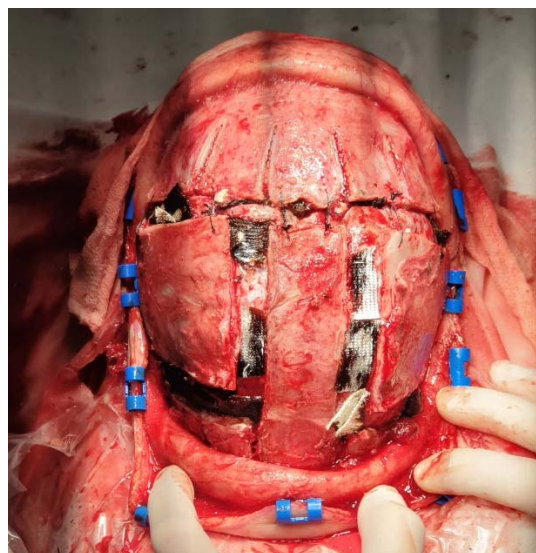


Рисунок 2 - А – Внешний вид головы при краниосиностозе (тригоноцефалия); Б - фото во время операции (скафоцефалия)

1.4 Методы медикаментозной коррекции болевого синдрома у детей

1.4.1 Опиаты

Одним из самых часто используемых препаратов во всем мире в лечении выраженной послеоперационной боли как у детей, так и у взрослых является морфин. При этом, назначение данной группы препаратов сопряжено с возможностью возникновения ряда побочных эффектов таких как тошнота, рвота,

зуд, угнетение дыхания[20,22,49,50]. Депрессия дыхания, вызываемая морфином, обусловлена снижением чувствительности дыхательного центра к гиперкапнии и гипоксии. Важным аспектом применения морфина является риск неинформативной неврологической оценки в связи с угнетением сознания и отсроченным выявлением хирургических осложнений[20,51,52]. Кроме того, морфин вызывает периферическую вазодилатацию, что связано с его гистаминлиберирующим эффектом, но без выраженных сердечно-сосудистых эффектов. Дозировки препарата зависят от способа его введения: подкожно – 0,01-0,02 мг/кг/час; внутривенное введение – 0,02-0,1 мг/кг каждые 4-6 часов или нагрузочная доза 0,1- 0,2 мг/кг и затем 0,01 мг/кг/час; эпидуральное назначение – 0,03 мг/кг каждые 8 часов. У новорожденных и младенцев дозы должны быть уменьшены.

Фентанил примерно в 100 раз сильнее морфина. Быстро начало действия и короткий период полураспада определяют моментальное, но непродолжительное действие фентанила. При использовании в стандартных дозах (1-4 мкг/кг внутривенно) практически не влияет на сердечно-сосудистую систему. Медленное введение фентанила позволяет избежать развития многих побочных эффектов, как, например, ригидности грудной клетки. При эпидуральном введении фентанила в дозе 1-2 мкг/кг уменьшается общая доза местных анестетиков. Сейчас доступны и альтернативные лекарственные формы препарата. В некоторых странах, например, с успехом используются леденцы с фентанилом (8-10 мкг/кг). В нейрохирургической практике фентанил является препаратом выбора как анальгетик в составе ТВА (тотальной внутривенной анестезии). Для послеоперационного обезболивания доступны трансдермальные формы лекарства.

Ремифентанил – синтетический опиоидный анальгетик, подвергающийся метаболизации плазменными эстеразами и имеющий более короткий период полураспада (3-5 минут). Весьма эффективный анальгетик, зарекомендовавший себя как в отделениях интенсивной терапии, так и в анестезиологии. Безопасен при использовании как у детей с печеночной и почечной патологией, так и у недоношенных. Короткая продолжительность действия ремифентанила после

окончания его введения и при необходимости поддержания у пациента продленной анальгезии обуславливает выбор других, альтернативных методик для послеоперационного обезбоживания. Данные ряда исследований, посвященных применению рефифентанила в детской практике, свидетельствуют об адекватной анальгетической защите ребенка во время операции при дозах 0,5-1 мкг/кг/мин или 0,05-0,1 мкг/кг/час.

Другие два синтетических опиоида, альфентанил и суфентанил, редко используются в послеоперационном периоде. Наиболее часто в хирургических отделениях для купирования незначительной и умеренной боли используется кодеин. Он назначается 3-4 раза в день в дозе 0,1-1 мг/кг. Как и прочие опиаты кодеин способен вызывать депрессию дыхания. Одновременное использование сиропа или свечей парацетамола обеспечивает адекватное обезбоживание при уменьшении общей дозы кодеина[53,54].

1.4.2 Трамадол

Трамадол представляет собой анальгетик, применяемый для лечения умеренной и интенсивной боли. Препарат относится к группе опиоидных анальгетиков центрального действия, способных связываться с мю-опиоидными рецепторами. Кроме того, он обладает свойством слабо ингибировать обратный захват норадреналина и серотонина.

В процессе метаболизма трамадол подвергается преобразованию в активный метаболит О-десметилтрамадол (M1), который образуется под воздействием фермента CYP2D6. Этот метаболит демонстрирует значительно более высокое сродство к мю-опиоидным рецепторам по сравнению с исходным веществом. Обезболивающий эффект метаболита M1 в шесть раз превосходит эффект самого трамадола. Люди, у которых снижена активность фермента CYP2D6, известны как «средние метаболизаторы», а те, у кого этот фермент отсутствует, — как «слабые метаболизаторы». Стандартные дозы трамадола, рекомендуемые для таких пациентов, могут оказаться недостаточными для обеспечения адекватного обезбоживания из-за снижения уровня метаболита M1. В то же время у лиц с

повышенной активностью CYP2D6 («ультрабыстрых метаболизаторов» - UM) стандартные дозы трамадола могут привести к увеличению риска побочных эффектов из-за более интенсивного образования метаболита M1.

FDA в США выпустило предостережение, что лицам с повышенной активностью CYP2D6 (UM), не следует принимать этот препарат из-за риска серьезного угнетения дыхания и симптомов передозировки опиатами, таких как сильная сонливость, спутанность сознания и поверхностное дыхание[55]. Распространенность фенотипа UM CYP2D6 характеризуется значительными колебаниями, но, по имеющимся данным, этот фенотип встречается у 1–10 % представителей европеоидной расы, у 3–4 % афроамериканцев и у 1–2 % жителей Восточной Азии. В некоторых популяциях, таких как еврей-ашкенази и жители Ближнего Востока, частота встречаемости фенотипа UM может быть еще выше.

Трамадол не рекомендуется применять в период грудного вскармливания, поскольку высокие уровни метаболита M1 могут вызвать опасное для жизни угнетение дыхания у новорожденного. Известны случаи гибели младенцев, чьи матери употребляли кодеин, который, подобно трамадолу, метаболизируется с участием фермента CYP2D6. Кроме того, FDA предостерегает от приема трамадола лиц с низким уровнем метаболизма CYP2D6 (PMs), поскольку это может привести к отсутствию эффекта от препарата[56]. Голландская рабочая группа по фармакогенетике (DPWG), входящая в Королевскую Голландскую ассоциацию содействия развитию фармации (KNMP), разработала рекомендации по дозированию трамадола с учетом генотипа CYP2D6. DPWG утверждает, что невозможно рассчитать корректировку дозы трамадола, поскольку изменение соотношения трамадола и его метаболита M1 влияет на характер и общий анальгетический эффект препарата. Для лечения пациентов с генотипом CYP2D6 UM DPWG рекомендует выбрать альтернативный препарат, отличный от трамадола. Однако кодеин, который также метаболизируется CYP2D6, не подходит в качестве альтернативы. В качестве альтернативных препаратов DPWG предлагает использовать морфин (не метаболизируется CYP2D6) или оксикодон (метаболизируется CYP2D6 в ограниченной степени, но это не приводит к

различиям в побочных эффектах в клинической практике). Для пациентов с генотипом CYP2D6 PM (слабые метаболизаторы) и IM (средние метаболизаторы) DPWG рекомендует увеличить дозу трамадола. Если это не дает желаемого эффекта, то следует выбрать альтернативный препарат, отличный от кодеина[57].

На текущий момент нет данных об эффективности и безопасности трамадола у детей. По рекомендациям ВОЗ трамадол противопоказан детям младше 12 лет. Согласно имеющимся данным, у детей, получавших трамадол, зафиксировано угнетение дыхания, представляющее угрозу для жизни, а также летальные исходы[58]. Слабые опиоидные анальгетики кодеин и трамадол не рекомендованы для использования у детей в качестве обезболивающих, однако могут использоваться по усмотрению врача. Сейчас в РФ зарегистрировано три формы препарата: суппозитории 100 мг с 12 лет; таблетки 100 мг с 14 лет; 5% раствор и раствор внутрь 100 мг/1 мл с 1 года. Максимальная суточная доза трамадола для детей 400 мг.[55,56,58–61].

1.4.3 Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС)

Нестероидные противовоспалительные средства (НПВС) являются средствами первой линии при лечении болевого синдрома и часто используются в комбинации с опиоидами и местными анестетиками. Действие НПВС связано с блокадой циклооксигеназы и уменьшением продукции тромбоксанов и простагландинов, что и обуславливает развитие их противовоспалительного, антипиретического и анальгетического эффектов. Для большинства НПВС характерно обратимое ингибирование циклооксигеназы (ЦОГ), подавляющее действие обеих его разновидностей — ЦОГ1 и ЦОГ2. Циклооксигеназа отвечает за конвертацию простагландинов и тромбоксана из арахидоновой кислоты. Простагландины среди прочих функций являются посредниками и регуляторами в развитии воспаления и формировании гиперальгезии, играя важную роль в механизмах центральной и периферической сенситизации.

Фармакология и фармакокинетика НПВС у детей мало чем отличается от взрослых. НПВС высокоэффективны при умеренной и слабой боли, снижают дозу

опиоидных анальгетиков [62]. Препараты группы НПВС преимущественно метаболизируются в печени и выводятся почками, в связи с чем должны с особой осторожностью использоваться у новорожденных, поскольку эти органы у них функционально еще не зрелы. К побочным эффектам НПВС следует отнести раздражение слизистой желудка и нарушение функции тромбоцитов, что имеет принципиальное значение для нейрохирургии. Для них всех характерен так называемый «эффект потолка», при превышении которого увеличивается только количество и частота осложнений. Побочные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта и почек у пациентов младшего возраста развиваются реже, даже при длительном приеме лекарств[63].

Большинство НПВС может применяться перорально и ректально, тогда как для кеторолака существуют и внутривенные формы. Кеторолак великолепно зарекомендовал себя при лечении болевого синдрома у детей. Рекомендуемая доза препарата 0,75 мг/кг обеспечивает анальгезию, сходную с введением морфина в дозе 0,1 мг/кг. В целом, комбинация кеторолака и опиоидных анальгетиков позволяет существенно уменьшить потребность в последних, снизить частоту развития побочных эффектов и дисфункции ЖКТ. Также, помимо кеторолака, часто в детской практике применяется диклофенак. ВОЗ же официально признает в качестве НПВС для детей только ибупрофен, полностью отвечающий критериям безопасности и эффективности в педиатрической практике [64].

1.4.4 Парацетамол

Одним из основных препаратов центрального действия является парацетамол, который относится к анальгезирующим средствам, наиболее широко используемым в педиатрической практике[9,65]. В отличие от аспирина и других нестероидных противовоспалительных препаратов, парацетамол обладает центральным обезболивающим действием - как ингибитор циклооксигеназы-3 (ЦОГ-3) и активирует нисходящие серотонинергические пути. Также предполагается, что парацетамол может вызывать обезболивание, действуя как каннабиноидный агонист, блокируя NMDA рецепторы и субстанцию Р в спинном

мозге. Парацетамол обладает минимальной противовоспалительной и антитромбоцитарной активностью, что немаловажно для пациентов нейрохирургического профиля. Для достижения эффективного обезболивания требуется около 30 минут. Для быстрого формирования анальгезии описано использование инъекционного водорастворимого раствора предшественника парацетамола – пропарацетамола[66].

При пероральном приеме в стандартных дозах, составляющих 10-15 мг/кг, парацетамол является безопасным, эффективным и имеет мало побочных эффектов. При ректальном введении требуются более высокие дозы, составляющие 25-40 мг/кг. В настоящее время доступен препарат для внутривенного введения, который может быть использован у пациентов, у которых энтеральный путь введения недоступен. У новорожденных доза парацетамола снижается до 40 мг/кг ректально и последующего перорального назначения по 30 мг/кг каждые 12 часов[62]. Один из наиболее опасных побочных эффектов, описанных в литературе при введении крайне высоких доз парацетамола – это некроз печени. Для предотвращения серьезных осложнений суточная доза парацетамола, независимо от состава препарата или способа доставки, составляет 60 мг/кг для недоношенных детей, 80 мг/кг для доношенных детей и 90 мг/кг для детей старшего возраста[66–74]. Используемая во многих странах комбинация парацетамола с кодеином вызывает и поддерживает адекватную анальгезию, уменьшая частоту развития побочных эффектов.

1.4.5 Габапентины

Габапентин и прегабалин представляют собой противосудорожные средства, наиболее часто, однако, используемые в качестве анальгетиков. Эти препараты были широко изучены и успешно применялись для лечения хронической боли у взрослых пациентов при таких состояниях, как постгерпетическая невралгия, диабетическая невропатия и при лечении регионарных болевых синдромов. Примечательно, что, несмотря на свои названия, габапентин и прегабалин не являются препаратами, действующими через ГАМК-минергические механизмы, и

оказывают обезболивающее действие путем связывания с белками альфа-2 дельта кальциевых каналов (Cav-a2-d) в спинном мозге и центральной нервной системе[75]. В настоящее время эти препараты все чаще используются в периоперационном периоде у взрослых пациентов в составе мультимодальной терапии боли, однако полученные результаты остаются неоднозначными. Основным побочным эффектом обоих препаратов является выраженное седативное действие, что ограничивает их использование у нейрохирургических пациентов.

Было проведено несколько исследований с участием детей, посвященных применению габапентина и прегабалина. В одном из исследований было выявлено, что подростки, принимавшие габапентин перорально перед операцией по поводу сколиоза, характеризовались меньшим потреблением морфина после операции. Тем не менее, это снижение дозировки морфина не приводило к уменьшению побочных эффектов, связанных с употреблением опиоидов[76–80].

В детской практике чаще используется габапентин, который зарегистрирован для применения в качестве противосудорожного средства у детей старше 3 лет и может с успехом использоваться у них для лечения боли (по клиническим рекомендациям детских онкологов РФ – с двух лет). В ряде исследований документально подтвердились его преимущества в структуре мультимодальной схемы лечения боли в раннем послеоперационном периоде и для купирования нейропатической боли[80]. Прегабалин в РФ разрешен только с 17 лет. Больших исследований по применению данной группы препаратов у детей в нейрохирургической практике в РФ не проводилось.

1.4.6 Кетамин

Недавний мировой опиоидный кризис послужил стимулом для внедрения врачами мультимодальных методов обезболивания, которые позволяют сократить потребление опиоидов, обеспечивая при этом эффективное купирование болевого синдрома, а также вспомнить о давно известных препаратах, которые все реже используются в анестезиологической практике последних лет. Рекомендации,

представленные Американским обществом регионарной анестезии и обезболивания, предполагают, что инфузия кетамина может быть полезна как в качестве основного метода лечения острой боли, так и в качестве дополнительного средства в сочетании с опиоидными анальгетиками[82]. Кетамин - антагонист NMDA-рецепторов, который за счет своего механизма действия способен снижать болевые ощущения посредством двух механизмов: уменьшения центральной гиперчувствительности и снижения толерантности к опиоидам. Однако эффективность антагонистов NMDA в качестве средства профилактической анальгезии вызывает серьезные сомнения.

Несмотря на обилие данных об использовании кетамина у взрослых пациентов, опубликовано мало информации о его качестве и побочных эффектах у детей[83]. Кетамин преимущественно применяется в педиатрии в качестве седации в ходе медицинских манипуляций, но есть исследования, которые демонстрируют его применение в качестве анальгетика при лечении болевых синдромов. В исследованиях отмечено, что он препятствует развитию гипералгезии и аллодинии. В низких дозах кетамин не приводит к серьезным осложнениям, а также позволяет сократить частоту развития опиоид-индуцированной тошноты и рвоты. В исследовании Masaracchia et al. (2019)[84] описан опыт использования инфузий низких доз кетамина ($\geq 0,3$ мг/кг/час) у 172 пациентов в возрасте от 0 до 21 года, которым было проведено 270 инфузий в рамках комплексного подхода к обезболиванию. Качество обезболивания было признано удовлетворительным (по оценке по шкалам ВАШ и FLACC)[84].

В связи с рядом побочных эффектов кетамин крайне редко используется в качестве монотерапии. Рекомендуется использование антихолинергических препаратов в комбинации с кетаминном для предотвращения и устранения нежелательных побочных эффектов, таких как повышенная секреция, кашель, обструкция дыхательных путей и ларингоспазм[83,85,86]. В ряде рандомизированных контролируемых исследований и мета-анализов изучалось совместное применение бензодиазепинов, в частности мидазолама, с кетаминном. Однако были получены данные, что одновременное использование

бензодиазепинов не приносит явной пользы для предотвращения или облегчения состояния, связанного с приемом кетамина[83].

Стоит отметить также, что кетамин может вызывать рвоту, особенно у детей младшего подросткового возраста[83,87,88]. В исследованиях, где применялись седативные препараты на основе кетамина, частота возникновения рвоты у детей варьировалась от 8,4% до 30% [87,88]. Данный побочный эффект может быть крайне критичным для раннего послеоперационного периода у пациентов с нейрохирургической патологией из-за резкого подъема ВЧД и риска образования внутричерепной гематомы.

В исследовании Jocelyn R. Et al., 2019 года, посвященном седации у детей в амбулаторной анестезиологии с помощью кетамина, куда вошли 22 645 ребенка, организованной Консорциумом по исследованию седативных препаратов, было отмечено, что частота возникновения рвоты была ниже, чем в предыдущих отчетах, благодаря соблюдению рекомендаций Американской академии педиатрии относительно приема пищи (NPO). Однако два исследования, проведенные в отделениях неотложной помощи (ED), не выявили связи между временем голодания перед процедурой и возникновением рвоты [88].

На данный момент, согласно литературным данным, применение кетамина у нейрохирургических пациентов остается спорным из-за его психотропного действия[89,90].

1.4.7 Дексаметазон

Дексаметазон – синтетический глюкокортикоид с мощным противовоспалительным и иммуносупрессивным действием. Традиционно в анестезиологии он применяется для профилактики ПОТР. Однако накопленные данные свидетельствуют о его значительном потенциале как компонента мультимодальной анальгезии.

Вопрос о механизмах, лежащих в основе анальгетического действия дексаметазона, продолжает оставаться предметом научного обсуждения. Ключевым аспектом, обуславливающим его применение в послеоперационной

аналгезии, считается ингибирование синтеза простагландинов. Подобно другим глюкокортикостероидам, дексаметазон демонстрирует способность подавлять активность как циклооксигеназы, так и фосфолипазы.

Посредством связывания с цитозольными глюкокортикоидными рецепторами препарат снижает концентрацию брадикинина – одного из ключевых медиаторов, усиливающих ноцицептивную импульсацию из очага повреждения. Параллельно он ограничивает высвобождение нейропептидов из окончаний нервных волокон. Кроме того, дексаметазон угнетает секрецию кортизола за счет подавления активности гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси[91].

При перинеуральном введении было показано его прямое ингибирующее влияние на проведение болевых сигналов по ноцицептивным С-волокам, а также на эктопическую активность в поврежденных нервах. Существует также точка зрения, согласно которой обезболивающий эффект от однократной инъекции глюкокортикоидов, включая дексаметазон, может быть связан со снижением локального отека тканей в области травмы или операции [92].

1.4.8 Лидокаин

Лидокаин обладает широким спектром обезболивающего действия. Этот препарат оказывает как периферическое, так и центральное воздействие, что приводит к снижению реакции нервной системы на болевой раздражитель. Эксперименты на животных продемонстрировали, что системное применение лидокаина вызывает изменения в проводимости нейронов дорсального рога, дорсального корешкового ганглия и гипервозбудимых нервных волокон, не вызывая при этом полной блокады нервной проводимости[93].

В условиях *in vitro* низкие дозы лидокаина способны ингибировать вольтаж-зависимые натриевые каналы (VGSC), что приводит к подавлению активности глицинергической системы, некоторых калиевых каналов и G-белок-связанных рецепторов. В то же время кальций-зависимые каналы, NMDA-рецепторы и другие калиевые каналы сохраняют свою функциональность[94]. Лидокаин, по-видимому, способен ингибировать все изоформы натриевых каналов, а также рецепторы,

связанные с NMDA и G-белком, что приводит к подавлению спонтанных импульсов, возникающих при повреждении нервных волокон и проксимального ганглия дорсального корешка[95]. Также лидокаин обладает способностью снижать периферическую и центральную сенсibilизацию. Его антигипералгетический эффект достигается главным образом за счет подавления нервно-воспалительной реакции на болевой раздражитель, блокады передачи нервных импульсов, ингибирования NMDA-рецептора и модуляции глицинергической системы[96].

Результаты многочисленных исследований и мета-анализов убедительно свидетельствуют о благотворном воздействии периоперационного системного введения лидокаина у взрослых пациентов на процесс послеоперационного обезболивания, а также на восстановление функций желудочно-кишечного тракта и сокращение сроков госпитализации после проведения объемных хирургических операций[97].

Данные о системном применении лидокаина в детской практике крайне ограничены. Работа Watko et al., проведенная в 2019 году была посвящена оценке эффекта лидокаина, как компонента мультимодальной анальгезии, на постоперационное восстановление у детей после спинальной хирургии. Авторы отмечают, что периоперационное применение лидокаина, по всей видимости, уменьшает потребность в морфине в послеоперационном периоде и способствует более быстрому восстановлению пациентов детского возраста после проведения сложных операций на позвоночнике[98].

Согласно еще одному исследованию в/в инфузия лидокаина обеспечивает адекватное обезболивание и позволяет снизить потребность в опиоидных анальгетиках у детей с послеоперационной болью или хроническим болевым синдромом. Однако, как отмечают авторы, необходимы дополнительные исследования для выбора оптимальных доз лидокаина в педиатрической практике, а также более крупные исследования, чтобы продемонстрировать эффективность и безопасность метода[98].

1.5 Регионарная анестезия скальпа

Регионарная анестезия – надежный и проверенный способ обеспечения послеоперационного обезболивания в нейрохирургической практике[99]. Региональные методы оказывают минимальное системное воздействие и обеспечивают надежное послеоперационное обезболивание[100,101]. В нейрохирургической практике одним из ведущих компонентов мультимодального обезболивания является исполнение техники скальп-блока после индукции анестезии, данная методика получила широкое распространение во взрослой практике. Однако данный метод пока не получил широкого распространения у детей в нейрохирургии и количество публикаций посвященных этому вопросу остается немногочисленным.

Для детей характерны определенные анатомические особенности нервных волокон. К ним, например, относятся меньший диаметр и небольшие расстояния между узлами и перехватами Ранвье. В свете этих особенностей ключом к проблеме эффективного и безопасного обезболивания в детской практике может быть использование больших объемов растворов местных анестетиков в низких концентрациях[62]. Физиологический механизм воздействия местных анестетиков на перцепцию и трансдукцию болевых стимулов основан на том, что превентивная анальгезия перед операцией может предотвратить центральную сенсбилизацию, вызванную болевыми раздражителями и воспалением[102,103]. Исследования показали, что предоперационный скальп-блок эффективно предотвращает развитие интенсивной боли у взрослых пациентов нейрохирургического профиля[99,101,104].

Лидокаин и мепивакаин широко известные местные анестетики обычно применяются при непродолжительных оперативных вмешательствах и для купирования умеренной послеоперационной боли. Одновременно, в педиатрии получают свое распространение новые длительно действующие анестетики – ропивакаин и левобупивакаин. Ропивакаин – амидный анестетик, характеризующийся меньшей системной токсичностью, чем бупивакаин, но и слабее его на 40% [105–107]. Ропивакаин широко используется в педиатрической

регионарной анестезии из-за его минимальной кардиотоксичности и нейротоксичности[108]. Кроме того, ропивакаин обладает относительно коротким временем начала действия и длительным эффектом по сравнению с бупивакаином и лидокаином соответственно[109]. Он стал одним из самых популярных местных анестетиков для регионарной анестезии у детей[109,110]. Левобупивакаин зарекомендовал себя при лечении выраженного устойчивого болевого синдрома[110]. Однако исследований, посвященных применению левобупивакаина и ропивакина у детей, еще недостаточно[111].

Допустимые дозировки местных анестетиков зависят от применяемой методики. При однократном введении: 1% мепивакаин – 7-10 мг/кг, 0,25% бупивакаин – 2 или 2,5 мг/кг, 0,25% левобупивакаин – 2 или 2,5 мг/кг, 0,2% ропивакаин – 1,4 или 2 мг/кг; постоянная инфузия через эпидуральной катетер: 0,125% бупивакаин, 0,125% левобупивакаин, 0,1% ропивакаин – 0,2 мг/кг/час у новорожденных, 0,3-0,4 мг/кг/час у более старших детей; продленная проводниковая блокада: 0,25% бупивакаин, 0,25% левобупивакаин, 0,2% ропивакаин – 0,2 мг/кг/час у новорожденных и младенцев, 0,3-0,4 мг/кг/час у детей школьного возраста; подкожная инфльтрационная анестезия: 0,25% бупивакаин – 0,5 мл/кг.

В 2018 году было опубликовано ретроспективное исследование Cercueil et al., где сравнивали регионарную анестезию и местную инфльтрацию разреза среди детей с краниосиностозами. Результаты не показали значительного преимущества регионарного метода по сравнению с местной инфльтрацией. Сами авторы в заключении говорят о том, что для более полного понимания влияния регионарных методов необходимо проведение проспективных, рандомизированных исследований, с чем можно полностью согласиться[112].

Несмотря на то, что отдельных исследований по эффективности скальп блока у детей на данный момент не было опубликовано, внимание к регионарным техникам обезболивания среди детского населения очень высоко. Так в 2019 году исследователи из США и Великобритании опубликовали подробный обзор, посвященный менеджменту острой и хронической боли у детей (Рисунок 3,4).



Рисунок 3 - Алгоритм лечения хронической боли

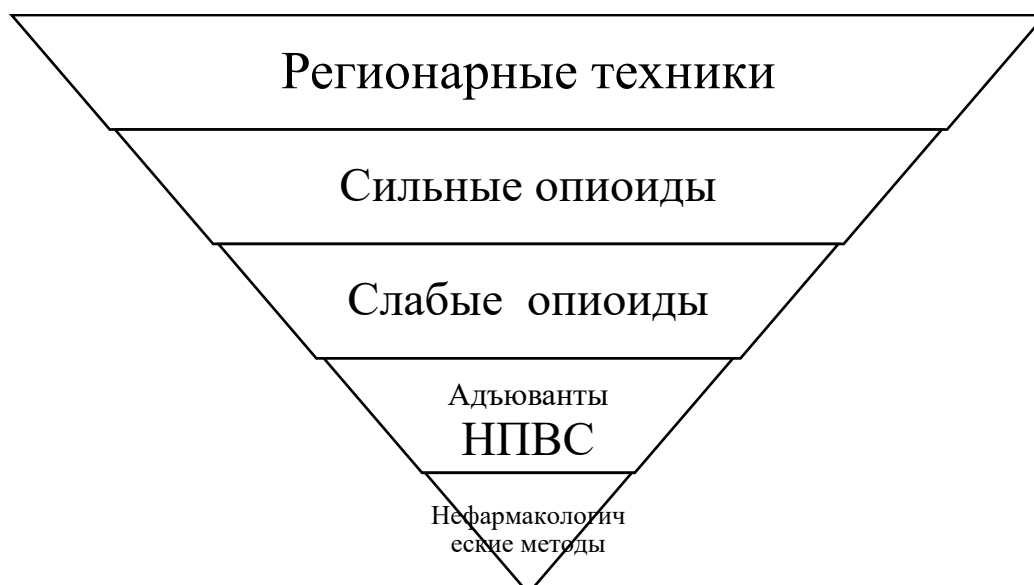


Рисунок 4 - Алгоритм лечения острой боли

Как можно видеть на схеме, по результатам многих исследований признается преимущество регионарных методов обезболивания над иными в случае лечения острой боли, к числу которых относится и хирургическое вмешательство [113–116].

1.6 Нефармакологические методы

Большое внимание наши зарубежные коллеги уделяют нефармакологическим методам борьбы с болью, к которым относят электростимуляцию, акупунктуру, проигрывание музыкальных композиций, светотерапию, больничную клоунату (Таблица 2). Эти методы способны значительно снизить послеоперационную боль и беспокойство у детей, перенесших хирургическое вмешательство [117]. Однако у большинства клиницистов отношение к нефармакологическим методам весьма спорное. Вероятно, время и результаты дополнительных клинических исследований будут способны переубедить специалистов, занимающихся лечением послеоперационной боли[81].

Таблица 2 - Нефармакологические методы коррекции боли

| Поддерживающие | Когнитивные | Поведенческие | Физические |
|--|--|--|---|
| Забота о семье Информирование Сочувствие Право выбора Игры | Отвлечение Музыка Чтение Воображение Домашние животные Гипноз | Глубокое дыхание Расслабление Позиционирование | Прикосновение Тепло и холод Массаж Чрескожная электрическая стимуляция нервов Рефлексотерапия |

1.7 Режимы назначения препаратов в детской практике

У детей применяются разнообразные подходы к управлению болевыми синдромами[19,41]. Среди них выделяются анальгезия, контролируемая пациентом (patient-controlled analgesia), которая подходит для детей старшего возраста, и анальгезия, контролируемая медицинским персоналом (nurse-controlled analgesia), используемая для младших пациентов. Исследования, проведенные Maxwell et al. [20], продемонстрировали высокую эффективность обоих методов при минимальных побочных эффектах, связанных с использованием опиатов. В работе Chiaretti, опубликованной в 2000 году, было показано, что фентанил и мидазолам,

вводимые внутривенно по требованию пациента, могут значительно облегчать болевые ощущения у детей после нейрохирургических вмешательств. Однако важным ограничением данного исследования является то, что оно охватывало лишь детей старше 6 лет, находившихся в отделении интенсивной терапии [53].

В целом, мировой опыт показывает, что назначения внутривенных анальгетиков после операции в режиме «patient controlled» или «nurse controlled» - наиболее удачный способ достижения хорошего самочувствия ребенка[118]. Одним из широко используемых анальгетических препаратов для этой схемы в мировой практике является морфин[13,54]. Однако при использовании морфина значимо увеличивается частота тошноты и рвоты, а эффект обезболивания оказывается сравнимым с эффектом от парацетамола и кодеина[54].

В другом исследовании сравнивался эффект фентанила и трамадола для обезболивания новорожденных (до 28 дня жизни) после нейрохирургических операций. По результатам исследования препараты обладают идентичным анальгетическим эффектом, серьезных побочных эффектов также при проведении исследования не наблюдалось ни депрессии дыхательной активности, ни изменения уровня сознания[119]. При сравнении эффективности трамадола и опиоидов в других исследованиях среди детей более старшего возраста также не отмечалось различий в анальгетической активности, однако частота тошноты и рвоты в группе с трамадолом была значительно выше[13,120].

Для нейрохирургических пациентов с точки зрения обеспечения наибольшей безопасности в послеоперационном периоде методом выбора является назначение препаратов, контролируемое медицинским персоналом.

1.8 Мультиmodalная анальгезия

В последние годы мультиmodalная анальгезия стала стандартом в лечении болевого синдрома у детей, поскольку она сочетает различные методы и препараты, что позволяет достигать более эффективного контроля боли с минимизацией побочных эффектов[4].

Мультиmodalная анальгезия основывается на принципе комбинирования

различных анальгетических средств, которые действуют на разные механизмы болевой передачи. Это может включать использование опиоидов, нестероидных противовоспалительных средств, местных анестетиков (методика регионарной анестезии) и адъювантов, таких как антидепрессанты или противосудорожные препараты. Данный подход позволяет не только снизить дозировки отдельных препаратов, что уменьшает риск их побочных эффектов, но и обеспечивает более широкий спектр действия на болевые рецепторы[5].

Исследования показывают, что применение мультимодальной анальгезии у детей после нейрохирургических операций способствует более эффективному контролю боли по сравнению с монотерапией [4]. Например, использование комбинации фентанила и парацетамола или НПВС может обеспечить синергетический эффект, что позволяет снизить потребность в опиоидах и, следовательно, уменьшить риск развития опиоидной зависимости и других связанных осложнений. А методика скальп-блока эффективно облегчает боль в первые часы после операции [101,112]. Кроме того, мультимодальный подход способствует более быстрому восстановлению функций и сокращению времени пребывания ребенка в стационаре [4,121,122]. Данные литературы свидетельствуют о том, что внедрение мультимодальных стратегий анальгезии в клиническую практику является необходимым шагом к обеспечению более безопасного и эффективного лечения боли у детей после нейрохирургических вмешательств [77,115].

Таким образом, данные литературы подчеркивают наличие множества возможных комбинаций фармакологических и нефармакологических методов профилактики и коррекции послеоперационного синдрома у детей после нейрохирургических вмешательств, однако данных по актуальным и эффективным схемам лечения у конкретных категорий пациентов крайне мало. Для компенсации этих пробелов и формирования пациент- и процедур-специфических подходов к лечению и была выполнена данная работа.

1.9 Инструментальные методы оценки уровня боли у детей

Выбор инструментального метода оценки уровня боли у пациента на сегодняшний день остается открытым вопросом для клинициста.

Интраоперационный мониторинг анальгезии представляет собой многогранный процесс, который должен выходить за рамки традиционного анализа гемодинамических показателей. Это подчеркивает необходимость разработки высокочувствительных и специфичных объективных методов количественной оценки болевого синдрома. Идеальные методы должны быть минимально инвазивными, независимыми от субъективной оценки наблюдателя, уровня сознания пациента и клинических особенностей заболевания.

На сегодняшний день наибольшее распространение получили методики, основанные на анализе активности вегетативной нервной системы (ВНС) в ответ на ноцицептивную стимуляцию. К ним относятся такие параметры, как изменение variability сердечного ритма (ВСР), амплитуда пульсовой волны и кожная проводимость, а также реакция зрачка, оцениваемая с помощью пупиллометрии. Эти методы позволяют более точно и объективно оценивать уровень анальгезии и эффективность проводимой терапии [123].

Один из подобных способов оценки интраоперационного стресс-ответа основан на анализе variability сердечного ритма, которая служит чувствительным индикатором вегетативной регуляции сердца. Этот метод позволяет оценить активность симпатического и парасимпатического отделов ВНС. Активация симпатической нервной системы, связанная с болевыми стимулами, подавляет парасимпатическую активность, тогда как анальгезия характеризуется повышением парасимпатического тонуса и снижением симпатического. Таким образом, анализ ВСР может служить инструментом для оценки адекватности анальгезии [124]. Методика оценки ВСР заключается в измерении временных интервалов между R-R зубцами на электрокардиограмме и построении кардиоинтервальных рядов, которые подвергаются математической обработке. В частности, применяется частотный анализ ВСР, позволяющий выделить три ключевые зоны: высокочастотную, низкочастотную и очень

низкочастотную, каждая из которых отражает активность различных регуляторных систем. Зона высоких частот (0,15—0,5 Гц) указывает на активацию парасимпатической системы и может служить индикатором уровня анальгезии[124].

Однако метод оценки ВСР имеет свои ограничения. Во-первых, ВСР является интегральным показателем, отражающим не только влияние симпатических и парасимпатических факторов, но и работу механизмов регуляции всего организма. Это требует комплексного подхода к интерпретации результатов анализа ВСР, так как анализ лишь одной зоны частоты может быть недостаточно информативным. Во-вторых, на частоту сердечных сокращений также воздействует дыхание, что может вносить дополнительные искажения в полученные данные[125].

Другим способом оценки уровня боли является прибор для регистрации индекса анальгезии-ноцицепции (ANI, Analgesia Nociception Index), который представляет собой неинвазивный показатель, отражающий баланс между ноцицепцией и антиноцицепцией, основанный на количественной оценке ВСР. ANI рассчитывается на основе данных электрокардиограммы и отражает парасимпатическое влияние на сердце, что позволяет оценить уровень анальгезии. Значения ANI варьируют от 100 до 0, где 100 соответствует отсутствию болевого синдрома, а 0 — максимальному болевому ощущению. Исследования показывают, что значения ANI в диапазоне от 50 до 70 коррелируют с адекватной интраоперационной анальгезией[126] [127].

Тем не менее, и у этого метода существуют определенные ограничения. ANI не может быть адекватно интерпретирован в отсутствие дыхательных движений и подвержен влиянию различных фармакологических препаратов, что может исказить результаты. В связи с этим, разрабатываются новые методики, такие как динамический индекс анальгезии-ноцицепции (DANI), который призван более точно отражать гемодинамическую реактивность, чем статические показатели[127].

Еще одним способом оценки интраоперационного стресс-ответа является измерение индекса хирургического стресса (SSI, Surgical Stress Index),

разработанный GE Healthcare Finland Oy, основанный на вариабельности сердечного ритма (BCP) и фотоплетизмографии (PPG). Он позволяет оценивать тонус периферических сосудов, так как в условиях активации симпатической нервной системы происходит дистальная вазоконстрикция, влияющая на амплитуду пульсовой волны. Значение SSI варьируется от 0 до 100, где 100 указывает на высокий уровень хирургического стресса[128].

Исследования показывают, что SSI увеличивается при болевых стимулах, интубации и разрезе кожи, а также снижается в зависимости от дозы при применении опиоидов. Например, в рандомизированном исследовании Chen и соавт. было установлено, что использование SSI позволило значительно снизить дозы ремифентанила ($9.5 \pm 3.8 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$ против $12.3 \pm 5.2 \text{ мкг} \cdot \text{кг}^{-1} \cdot \text{ч}^{-1}$; $p < 0.05$) и уменьшить количество периоперационных изменений гемодинамики (84 инцидента против 556 в контрольной группе; $p < 0.01$). Также в контрольной группе чаще регистрировались случаи гипотензии и брадикардии, что может свидетельствовать о передозировке анальгетиков[129]. На PPG влияют различные факторы, включая волемический статус, изменения сосудов и использование регионарной анестезии. SSI и SPI подвержены влиянию антихолинергических препаратов и бета-блокаторов. Delta-SPI, динамический показатель, продемонстрировал высокую чувствительность как предиктор интраоперационной реакции на боль. В исследовании Y. Yang и соавт. было продемонстрировано, что в послеоперационном периоде значительно снижаются амплитуда и наклон пика PPG, что связано с вазоконстрикцией из-за активации симпатической нервной системы. Графические параметры PPG, как независимый предиктор послеоперационной боли, продемонстрировали чувствительность 74.0% и специфичность 86.0%, в то время как для SPI эти показатели составили 65.9% и 66.5% соответственно [130].

Индекс ноцицепции (NoL, nociception level), разработанный компанией «Medasense Biometrics Ltd.» из Израиля, представляет собой неинвазивный показатель анальгезии, который основывается на интеграции различных физиологических параметров, связанных с ноцицепцией. К числу этих параметров

относятся частота сердечных сокращений (ЧСС), вариабельность сердечного ритма (BCP), амплитуда фотоплетизмографии (PPG), кожная проводимость (SC) и частота колебаний SC (NFSC). Индекс выражается в числовом диапазоне от 100 до 0, что позволяет более точно оценивать уровень боли и необходимость назначения анальгетиков по сравнению с анализом каждого из параметров отдельно[131].

В исследовании, проведенном N. Ben-Israel и его коллегами, были предложены два метода интеграции этих параметров в единый индекс: NoLinear, основанный на линейной регрессии, и NoLnon-linear, использующий алгоритм нелинейной регрессии random forest. Оба метода, NoLinear и NoLnon-linear, продемонстрировали значительное увеличение значений после воздействия болевых раздражителей (ранговый критерий Уилкоксона, $p < 0,01$), в то время как отдельные параметры, входящие в состав NoL, реагировали лишь частично[132].

Исследования, касающиеся индекса NoL, показывают обнадеживающие результаты. Например, L. Vollaг и соавторы отметили, что значения NoL значительно возросли у всех пациентов, перенесших видеоассистированные торакоскопические операции, после интубации, в среднем на 10,2 балла (95% доверительный интервал: 4,5—16,0; $p = 0,002$). После разреза у десяти пациентов без эпидуральной анальгезии NoL увеличился в среднем на 13,9 балла (95% ДИ: 7,4—20,3; $p = 0,0001$), в то время как у десяти пациентов с эпидуральной анальгезией это значение составило лишь 5,4 балла (95% ДИ: -6,3—17,1; $p = 0,29$). Площадь под кривой для NoL составила 0,93 (95% ДИ: 0,89—0,97), что значительно превосходит значения для SPI (0,73; 95% ДИ: 0,65—0,81) и ЧСС (0,67; 95% ДИ: 0,58—0,75). Индекс NoL способен эффективно различать болевые и неболевые стимулы во время операции, демонстрируя чувствительность и специфичность на уровне 87% и 84% соответственно[133].

В проспективном обсервационном исследовании, проведенном P. Stöckle и его коллегами на выборке из 40 пациентов, которым была выполнена лапаротомия, проводилось сравнение значений NoL с гемодинамическими параметрами, такими как ЧСС и среднее артериальное давление, а также с индексом ANI. Результаты показали, что значения NoL после болевой стимуляции значительно превышали

значения до стимуляции ($p < 0,0001$), а площадь под кривой для NoL во время болевой стимуляции оказалась больше, чем для всех других параметров ($p = 0,94$)[134].

Несмотря на то, что индекс NoL основывается на множестве физиологических переменных, колебания отдельных измеряемых параметров не приводят к пропорциональным изменениям в его значении. Это объясняется тем, что расчет NoL осуществляется с использованием сложного математического анализа.

Еще одним методом оценки боли является пупиллометрия, метод оценки изменений диаметра зрачка в ответ на болевую стимуляцию, регулируемый симпатическими и парасимпатическими нервами. Рефлекс дилатации зрачка (PDR) позволяет оценить ноцицепцию, расширяясь на 1—2 мм при болевом воздействии. Существуют различные приборы для измерения PDR, такие как NeurOptics PLR-100 и VideoalgesiGraph, но нет данных о превосходстве одного из них. Измерение PDR требует калибровки и оценки порога изменения рефлекса, что помогает определить потребность в анальгезии.

Исследование А. Jakuscheit с участием 110 пациентов при эндопротезировании тазобедренного сустава показало, что PDR коррелирует с болевым стимулом и снижает потребление анальгетиков[135]. У детей PDR более чувствителен к боли, чем гемодинамические параметры, что подтверждает исследование I. Constant, где после болевой стимуляции наблюдалась значительная дилатация зрачка (+200% от исходного)[136]. Реакция зрачка сохраняется при анестезии различными средствами, но интерпретация затруднена при высоких дозах опиоидов. Рефлекс также сохраняется после блокады альфа-1-адренергических рецепторов. Однако метод имеет ограничения: трудности интерпретации при определенных состояниях и необходимость постоянного контроля анестезиолога, что делает методику трудно применимой во время нейрохирургических операций.

В мировой практике также существует методика измерения кожной проводимости (SC, skin conductance), разработанная компанией «Med-Storm

Innovation AS» из Норвегии, основывается на принципе, согласно которому проводимость кожи служит индикатором электрической активности, зависящей от ее влажности. Интегральный параметр, оцениваемый прибором «Med-Storm Innovation AS» в значительной мере определяется количеством и активностью потовых желез, которые выделяют пот, состоящий в основном из воды и солей, что способствует эффективному проведению электрического сигнала. Потовые железы, расположенные на ладонях и подошвах, регулируются симпатической нервной системой. В ответ на болевую импульсацию происходит активация симпатической нервной системы, что приводит к увеличению выделения пота и, следовательно, к росту показателей SC. Когда пот реабсорбируется, проводимость кожи уменьшается. Один цикл выделения и реабсорбции пота создает один пик SC. Параметры, такие как количество пиков SC, их амплитуда и площадь под кривой, прямо коррелируют с интенсивностью болевого стимула.

Регистрация колебаний SC осуществляется с помощью трех кожных электродов, размещенных на ладони или подошве пациента и подключенных к монитору, который вычисляет амплитуду флуктуаций SC (ASCF) и частоту их возникновения в секунду (NFSC, или pps). Значения флуктуаций преобразуются в цветовую шкалу: от белого (0—0,07 pps, полное отсутствие боли) до красного (больше 0,4 pps, сильная боль). Также на мониторе отображается площадь под кривой, где белый цвет (0—2) указывает на достаточную анальгезию, а синий (5—10) — на неадекватную анальгезию. Интервал между симпатической стимуляцией и повышением уровня SC составляет примерно 2 секунды.

Несмотря на то, что было установлено наличие корреляции между изменением SC и уровнем боли, а также дозой ремифентанила, данное исследование проведено разработчиками методики[137]. В исследовании, проведенном Т. Ledowski и соавторами, сравнивались изменения SC и индекс хирургического стресса для оценки адекватности периоперационной анальгезии у 20 пациентов. Результаты показали, что SSI (среднее -9; 95% ДИ от -13 до -5; $p < 0,001$) отражал ответ на болевой стимул и введение опиоидных анальгетиков, в то время как NFSC (среднее -0,01; 95% ДИ от -0,05 до 0,03; $p = 0,66$) не

продемонстрировал такой связи[138].

На уровень SC, помимо холинергических и антихолинергических препаратов, влияют температура воздуха в операционной, а также температура и свойства кожи. Кроме того, исследования, касающиеся изменения SC у детей, не выявили значительных преимуществ данного метода по сравнению с другими подходами к оценке анальгезии. Различия в кожной проводимости между отдельными новорожденными ограничивают практическую применимость SC в качестве метода мониторинга анальгезии у данной возрастной группы.

Описание данной методики во многом коррелирует с имеющимся в отечественной практике аналогом NeonFSC, рассматриваемой в представляемой работе.

Анализ современных научных опубликованных данных демонстрирует, что сохраняется острая проблема отсутствия единых стандартизированных протоколов оценки, профилактики и коррекции болевого синдрома у детей после нейрохирургических вмешательств. Специфика педиатрической практики включает в себя возрастные особенности фармакокинетики препаратов, трудности вербальной оценки боли у детей младшего возраста и потенциальное влияние боли и анальгетиков на течение постоперационного периода. В результате отсутствия единых рекомендаций описанные в литературе клинические подходы сильно варьируются. При этом недооценка боли приводит к неадекватному послеоперационному обезболиванию и повышает риски осложнений. Таким образом, разработка научно обоснованных и адаптированных для педиатрии алгоритмов ведения боли является насущной необходимостью. Актуальность настоящего исследования подчеркивается его прямой направленностью на решение этой критически важной задачи для улучшения исходов лечения и безопасности детей в нейрохирургии.

Глава 2 Характеристика клинического материала и методов исследования

2.1 Общая характеристика материала

Для решения поставленных задач в рамках диссертационной работы было проведено исследование на базе ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России в период с октября 2019 года по февраль 2024 года. Протоколы исследований были одобрены на заседании локального этического комитета при ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России № (протокол №9/21 от 10.09.2021).

Работа включала в себя несколько этапов (Рисунок 5).



Рисунок 5 - Схема исследования

На первом этапе было проведено проспективное одноцентровое наблюдательное исследование по оценке послеоперационного болевого синдрома в популяции детей, которым выполнялось нейрохирургическое вмешательство. Целью исследования являлось определение степени выраженности послеоперационного болевого синдрома у детей с различной локализацией патологического процесса и типом операции для последующей стратификации риска данной послеоперационной проблемы.

Одновременно было проведено проспективное наблюдательное исследование, направленное на анализ клинической эффективности интраоперационного использования инструментальной оценки ноцицептивного стресс-ответа с помощью системы мониторинга стрессовых состояний NeonFSC (ООО «ВКО Физиомед», Россия).

Далее на основании анализа современных литературных данных и обобщения мирового клинического опыта была разработана и внедрена схема мультимодальной анальгезии, ориентированная на конкретную клиническую ситуацию, связанную с выявленным на первом этапе проекта повышенным риском развития выраженного послеоперационного болевого синдрома (операции по коррекции краниосиностозов). Следующим шагом в нашем исследовании стало применение мультимодальной схемы обезболивания у детей с краниосиностозами и сравнение полученных клинических результатов с ретроспективной группой из первой части работы.

2.2 Материалы и методы проспективного одноцентрового наблюдательного исследования выраженности послеоперационного болевого синдрома у детей, перенесших нейрохирургическое вмешательство

Для оценки интенсивности послеоперационного болевого синдрома у детей после различных видов нейрохирургических вмешательств было проведено проспективное наблюдательное одноцентровое исследование среди пациентов детских отделений ФГАУ НМИЦ нейрохирургии им. академика Н.Н.Бурденко Минздрава России с октября 2019 года по февраль 2023 года.

2.2.1 Критерии включения и исключения

Критериями включения в исследование стали: возраст от 2 месяцев до 18 лет включительно, первично выполняемые нейрохирургические вмешательства, проводимые в условиях общей анестезии.

Критерии исключения: повторная операция, тяжелая декомпенсированная сопутствующая патология ($ASA \geq 3$), сопутствующий дооперационный болевой синдром, аллергия на анальгетики (общие, местные), пролонгированное нахождение на ИВЛ в палате интенсивной терапии.

В соответствии с указанными критериями в исследование вошли 306 пациентов: 159 детей в возрасте от 2 месяцев до 6 лет и 147 детей более старшего возраста.

Пациенты были разделены на подгруппы в зависимости от проводимого нейрохирургического вмешательства:

- 1) традиционная краниотомия для удаления патологического образования супратенториальной локализации;
- 2) коррекция краниосиностозов различной этиологии (синдромальные, несиндромальные) и формы (тригоноцефалия, плагиоцефалия, долихоцефалия и пр.);
- 3) субтенториальная краниотомия по поводу удаления объемных образований, локализующихся в задней черепной ямке;
- 4) группа пациентов с малоинвазивными вмешательствами (для установки вентрикуло-перитонеального шунта, проведения эндоскопической тривентрикулостомии, септостомии, кистостомии, нейрохирургические вмешательства с использованием key-hole доступа и пр.) предполагающими проведение хирургии с использованием разреза мягких тканей небольшого размера;
- 5) спинальная нейрохирургия (удаление новообразований, коррекция spina bifida, иссечение липомы и конечной нити).

Клинико-демографическая характеристика групп представлена в таблице 3.

Таблица 3 - Клинико-демографическая характеристика групп

| Показатель | Значение |
|--------------------------------|--|
| Количество пациентов, n | 306 |
| Возраст, лет | 6 [2,2;11], диапазон от 2 месяцев до 18 лет |
| Пол, м/ж | 151/155 |
| Вес, кг | 22 [13;40] |
| Длительность операции, ч | 3,7±1,3 |
| Характер вмешательства, n: | |
| Супратенториальная краниотомия | 106 |
| Коррекция краниосиностоза | 44 |
| Субтенториальная краниотомия | 80 |
| Малоинвазивное вмешательство | 44 |
| Спинальная нейрохирургия | 32 |

2.2.2 Методы проспективного одноцентрового обсервационного исследования выраженности послеоперационного болевого синдрома у детей, перенесших нейрохирургическое вмешательство

Способы оценки боли у детей в послеоперационном периоде

В проведенном исследовании выбор шкал оценки боли основывался на возрасте пациента: первая группа включала в себя детей в возрасте от 2 месяцев до 7 лет, для которых использовалась оценка с помощью поведенческой шкалы FLACC. Шкала FLACC (FACE, LEGS, ACTIVITY, CRY, CONSOLABILITY) учитывает выражение лица, движения ног, характер крика, а также то, насколько ребенок поддается успокаиванию и особенности его поведения. Общая оценка по шкале FLACC равна сумме баллов по всем пунктам описания. Минимальная оценка равна 0, максимальная - 10 баллам. Чем выше оценка, тем сильнее боль и тем хуже себя чувствует ребенок. Для градации боли по качественным

характеристикам была принята следующая стратификация: 0 баллов – отсутствие боли, от 1 до 3 баллов – слабая боль, от 4 до 6 – боль средней интенсивности и от 7 до 10 – выраженная боль.

Для пациентов старшего возраста использовалась визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ). Она представляет собой отрезок длиной 10 см (100 мм) на котором пациент отмечает уровень своей боли. Начальная точка линии обозначает отсутствие боли - 0, конечная - невыносимую боль - 10. Считается, что величина боли при отметке до 4 соответствует слабой боли, 4-6 — умеренной, боль выше 6 оценивается как сильная.

На практике ВАШ представляет собой двустороннюю линейку. Пациенту демонстрируется одна сторона линейки и предлагается оценить уровень своей боли в диапазоне от полного ее отсутствия до непереносимой боли и самостоятельно указать поперечной перемещаемой меткой на данном треугольнике свои ощущения. На другой стороне линейки исследователь регистрирует численные значения в диапазоне от 0 до 10, соответствующие показаниям пациента.

Выраженность послеоперационного болевого синдрома контролировалась на протяжении всего времени пребывания ребенка в стационаре: через 2,4,24 часа после экстубации, на 2, 3 послеоперационные сутки и перед выпиской. Основной контрольной точкой эффективности послеоперационного обезболивания было выбрано 24 часа после экстубации. В рамках исследования помимо оценки уровня боли одновременно оценивались также факт наличия послеоперационной тошноты и рвоты, а также наличие или отсутствие послеоперационного неврологического дефицита, затрудняющего двигательную активность.

Для проведения сопоставления выраженности болевых ощущений у детей различных возрастных групп, оцененных с использованием различных шкал, было условно принято использовать количественную оценку боли в соответствии с качественными характеристиками.

Форма сбора данных

Все данные, полученные во время операции и во время послеоперационного наблюдения, вносились в протокол исследования (Рисунок 6).

Протокол исследования

Общие данные пациента

| | | | | | | |
|-----|---------|-----|------|-----|-----------|---------|
| ФИО | Возраст | Вес | Рост | ASA | № истории | диагноз |
| | | | | | | |

Данные интраоперационного мониторинга

| Данные интраоперационного мониторинга | На момент поступления в операционную | После индукции | Основной этап операции | Окончание операции | На момент экстубации | Через 1 час после экстубации | Через 2 часа после экстубации |
|---------------------------------------|--------------------------------------|----------------|------------------------|--------------------|----------------------|------------------------------|-------------------------------|
| ЧСС | | | | | | | |
| АД ср | | | | | | | |
| температура | | | | | | | |
| перфузия | | | | | | | |

Интраоперационные данные

| Длительность операции | Наличие премедикации | Суммарная доза пропофола | Суммарная доза фентанила | Объем инфузии | Объем кровопотери | Объем диуреза | Количество трансфузии |
|-----------------------|----------------------|--------------------------|--------------------------|---------------|-------------------|---------------|-----------------------|
| | | | | | | | |

Данные послеоперационного контроля уровня боли

| Шкала оценки боли (FLACC/ВАШ) | Через 1 час после экстубации | Через 2 часа после экстубации | Через 4 часа после экстубации | Через сутки после экстубации | На третьи сутки после операции | На пятые сутки после операции |
|-------------------------------|------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| | | | | | | |

Данные о послеоперационных осложнениях и нежелательных эффектах

| |
|--|
| |
|--|

Рисунок 6 - Форма сбора данных исследования

Данный протокол состоит из 5 частей. Первый раздел содержит паспортные и демографические данные пациента, включенного в исследование. Вторая часть отражает параметры гемодинамики пациента, на всех интересующих нас этапах операции, послеоперационного пробуждения и дальнейшего наблюдения ребенка в палате. Далее – параметры самой нейрохирургической операции: ее длительность, расход препаратов, инфузионная нагрузка и величина кровопотери и трансфузии. Следующий раздел включает данные о выраженности послеоперационного болевого синдрома в течение всего периода наблюдения. Пятый раздел характеризует наличие послеоперационных осложнений или нежелательных эффектов (гематомы в месте операции, респираторные нарушения после экстубации, лихорадка, тошнота и рвота, кожный зуд).

2.2.3 Протокол периоперационного ведения

Знакомство с пациентами и их родителями начиналось на дооперационном этапе с первичного хирургического и анестезиологического осмотра. В ходе двукратного анестезиологического осмотра пациенты оценивались по шкале ASA, проводилась оценка на наличие грубых неврологических и когнитивных нарушений. Вместе с хирургами обсуждался вопрос необходимости продленного наблюдения в палате реанимации после окончания операции.

Интраоперационный период продолжался от момента поступления пациента в операционную до окончания бинтования и отключения инфузии анестетиков. На начальном этапе после подключения стандартного интраоперационного мониторинга (пульсоксиметрия, температурный датчик, ЭКГ в пяти отведениях, неинвазивное АД с измерением 1 раз в 3 минуты) для всех пациентов проводилась стандартная индукция анестезии (пропофол 3-5 мг/кг, фентанил 5 мкг/кг, рокуроний 1 мг/кг) с дополнением в виде местного обезболивания в места установки шипов скобы Мэйфилда. Поддержание анестезии осуществлялось с помощью продленной инфузии пропофола (5-10 мг/кг) и дробного введения фентанила (3-5 мкг/кг). Потребность в инфузионной и трансфузионной терапии рассчитывалась индивидуально в каждом случае.

Ранний послеоперационный период включал в себя этап транспортировки в палату пробуждения, период пробуждения и экстубации, а также наблюдение в течение двух часов после экстубации. В этот период для купирования болевого синдрома использовался ряд препаратов «по требованию», выбор конкретного препарата основывался на предпочтениях анестезиолога (парацетамол, НПВС, трамадол) (Рисунок 7).

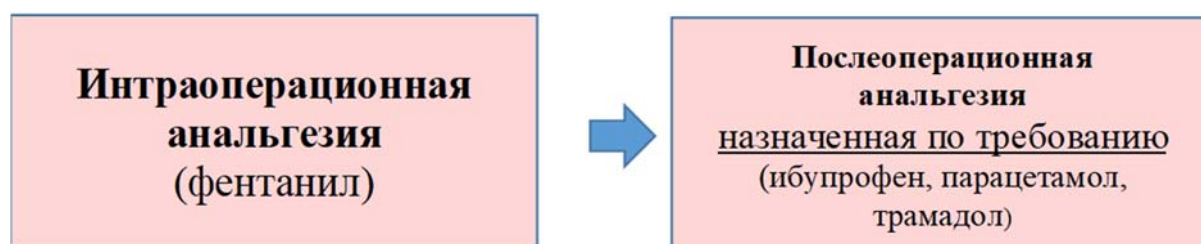


Рисунок 7 - Схема рутинной анальгезии

Отсроченный послеоперационный период включал в себя продолженное наблюдение в палате отделения вплоть до момента выписки пациента из стационара. Выбор схемы анальгезии в этот период также не носил стандартизованный характер и зависел от предпочтений лечащего врача в отделении.

2.3 Материалы и методы проспективного обсервационного исследования клинической эффективности периоперационного использования инструментальной оценки ноцицептивного стресс-ответа с помощью системы мониторинга стрессовых состояний NeonFSC

Вторая часть исследования была посвящена оценке применения отечественной системы мониторинга стрессовых состояний NeonFSC (ООО «ВКО Физиомед», Россия) (Рисунок 8) в клинической практике для периоперационного контроля боли у детей с нейрохирургической патологией. Исследование проводилось на базе ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России в период с мая 2022 по февраль 2023 года.



Рисунок 8 - Общий вид системы мониторинга стрессовых состояний «NeonFSC»

2.3.1 Критерии включения и исключения

Критерии включения и исключения пациентов, в целом, соответствовали критериям для первого исследования. Дополнительным критерием исключения являлось наличие повреждений кожи у ребенка в области планируемого наложения считывающих электродов. На этом основании в группу пациентов, которым проводился мониторинг, вошли 44 пациента (18 девочек и 26 мальчиков) (таблица 4).

Таблица 4 - Демографические данные пациентов

| | |
|----------------------------|------------|
| Количество пациентов | 44 |
| Возраст (лет) | 6,2±6,4 |
| Пол (ж/м) | 18/26 |
| Рост (см) | 108,5±41,7 |
| Вес (кг) | 24,2±20,9 |
| Длительность операции, мин | 224,5±72,9 |
| Тип патологии: | |
| Краниосиноустозы | 20 |
| Супратенториальные опухоли | 12 |
| Инфратенториальные опухоли | 8 |
| Спинальная патология | 4 |

2.3.2 Методы проспективного обсервационного исследования клинической эффективности периоперационного использования инструментальной оценки ноцицептивного стресс-ответа с помощью системы мониторинга стрессовых состояний NeonFSC

Принципы работы системы мониторинга стрессовых состояний NeonFSC

Система основана на анализе кожной проводимости, которая является мерой проходимости электрического тока через кожу в зависимости от ее влажности, регулируемой потовыми железами. Описываемый прибор основан на анализе электродермальной активности (ЭДА), которая определяет изменение электропроводимости кожи за счет активации эккринных желез в ответ на стресс[139,140]. Разработчики в описаниях прибора делают акцент на том, что

ЭДА не подвержена влиянию парасимпатической нервной системы, так как потовые железы эккриновой системы на ладонях и ступнях получают только возбуждающие симпатические нервные импульсы[140]. ЭДА в значительной степени определяется количеством и активностью потовых желез, которые выделяют потовый секрет, состоящий из воды и солей, что обеспечивает быстрое проведение электрического сигнала. Болевая импульсация приводит к активации симпатической нервной системы, в результате чего происходит выделение потового секрета, и кожная проводимость увеличивается. Когда пот реабсорбируется, проводимость уменьшается[7].

Клинические параметры пациента (артериальное давление, ЧСС, перфузия) сопоставлялись с данными прибора NeonFSC. Показатели прибора включали в себя следующие данные: IP – спектральная мощность реакции кожной проводимости, характеризующая тонус симпатической нервной системы, PV – вариабельность спектральной мощности, отражающая симпатическую реактивность, DASS – суммарная спектральная мощность кожной проводимости, характеризующая кумулятивное симпатическое обеспечение деятельности за определенный временной интервал, SDI – индекс симпатического доминирования, PVI – индекс ритма. В нашем исследовании мы опирались на CSP, который является интегративным показателем стрессового ответа и текущего состояния пациента. Интерпретация индекса проводилась в соответствии с таблицей 5.

Таблица 5 - Оценка текущего уровня стресса по данным индекса CSP

| Оценка текущего стресса (CSP) | Общая анестезия | Местная анестезия | ОРИТ/Терапия |
|-------------------------------|-----------------|-------------------|--------------|
| Очень высокий | >38 | >85 | >86 |
| Высокий | 30 - 38 | 78 - 85 | 72 - 86 |
| Повышенный | 26 - 29 | 63 - 77 | 58 - 71 |
| Средний | 19 - 25 | 35 - 62 | 28 - 57 |
| Пониженный | 16 - 18 | 21 - 34 | 15 - 27 |
| Низкий | 10 - 15 | <21 | <15 |
| Очень низкий | <10 | | |

Протокол периоперационного ведения

Тактика подготовки пациента к операции и интраоперационный период был тождественен описанному в разделе 2.1.3.

Интраоперационные проявления болезненности оценивались по динамике гемодинамических показателей (АД и ЧСС). После окончания операции пациенты переводились в послеоперационную палату пробуждения. У детей до 7 лет боль после операции оценивалась по шкале FLACC (от 0 до 10 баллов), а у детей старшего возраста по ВАШ (VAS, от 0 до 10). В абсолютных числах во всех шкалах 0 принимается за отсутствие боли, а увеличение количества баллов соответствует нарастанию болевого синдрома (0 – 3 слабая боль, 4 – 6 средний уровень боли, 7 – 10 сильная боль).

2.4 Материалы и методы проспективного одноцентрового обсервационного исследования применения мультимодальной схемы обезболивания у детей с краниосиностозами

Третий этап исследования представлял собой проспективное исследование с использованием разработанной схемы мультимодальной анальгезии. Для оценки эффективности мультимодального подхода была выбрана группа пациентов с наиболее высоким риском развития сильного послеоперационного болевого синдрома – дети с краниосиностозами. Исследование выполнено в период с декабря 2023 года по май 2024 года на базе первого детского отделения ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, Москва.

2.4.1 Критерии включения и исключения

В исследования включались пациенты, которым планировалось проведение первичного нейрохирургического вмешательства по поводу краниосиностоза. Важным условием включения являлся также прогнозируемый перевод пациента после операции в палату пробуждения отделения анестезиологии. Это позволяло точно фиксировать момент пробуждения и экстубации пациента и проводить полноценную оценку уровня болевого синдрома непосредственно в первые часы

после нейрохирургического вмешательства, внося необходимые коррективы в схему назначения обезболивающих препаратов. Критериями исключения являлись повторное нейрохирургическое вмешательство, выраженный неврологический дефицит, выраженная сопутствующая соматическая патология ($ASA \geq 3$), перевод пациента в палату интенсивной терапии для продленного наблюдения, аллергия на местные анестетики.

В соответствии с этими критериями в исследование включено 50 пациентов (Таблица 6). В качестве группы контроля были использованы данные, полученные при проведении первого этапа исследования у пациентов, прооперированных по поводу краниосиностоза.

Таблица 6 - Демографические данные пациентов

| | Группа мультимодальной анальгезии | Группа сравнения | P |
|--|---|-----------------------|--------|
| Общее количество пациентов | 50 | 40 | |
| Средний возраст, мес | 7,60 $\pm 4,66$ | 7,81 $\pm 7,8$ | p=0.05 |
| Распределение по полу, м/ж | 33/17 | 24/16 | p=0.05 |
| Вес, кг | 8,77 $\pm 2,19$ | 10,70 $\pm 11,25$ | p=0.05 |
| Рост, см | 70,82 $\pm 6,82$ | 70,58 $\pm 13,61$ | p=0.05 |
| Средняя продолжительность операции, мин | 203,40 $\pm 51,22$ | 195,13 $\pm 57,90$ | p=0.05 |

Все данные, полученные во время операции и во время послеоперационного наблюдения, вносились в форму сбора данных, аналогичную представленной на рисунке 8. Дополнительно фиксировалась динамика основных показателей общего и биохимического анализов крови, в том числе маркеров воспаления, на дооперационном этапе и в послеоперационном периоде.

2.4.2 Методы проспективного одноцентрового наблюдательного исследования применения мультимодальной схемы обезболивания у детей с краниосиностозами.

Методика регионарной анестезии

Для проведения регионарной анестезии применялся ропивакаин без добавления адреналина. Блокада осуществлялась после индукции анестезии, но до хирургического разреза.

Регионарная анестезия при выполнении краниотомии направлена на блокирование чувствительных нервов (Рисунок 7, 8), иннервирующих мягкие ткани черепа. Структура иннервации этой области достаточно хорошо изучена и анатомически разделена на соответствующие дерматомы[30,141]. Схему иннервации можно найти в целом ряде профильных изданий, в том числе в первом отечественном руководстве по нейроанестезиологии, составленном основателями нейроанестезиологической службы в НМИЦ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко В.И. Салалыкиным и А.З. Маневичем [142].

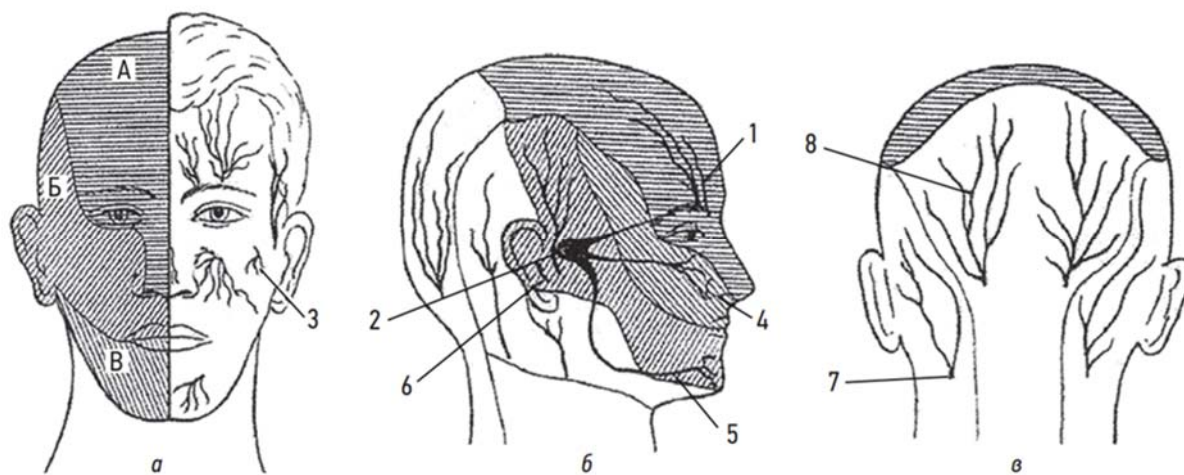


Рисунок 7 - Схема иннервации скальпа (по Салалыкину [142])

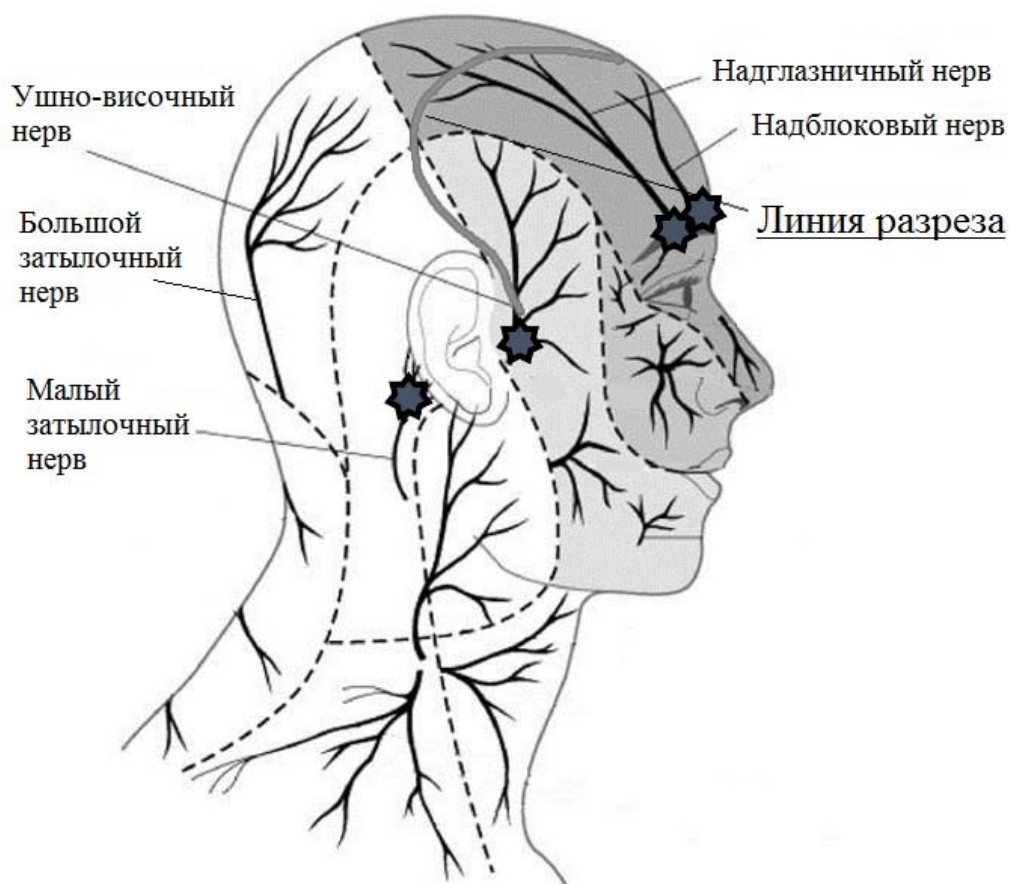


Рисунок 8 - Схема скаль-блока при проведении супратенториальной краниотомии [141]

Для выполнения блокады местный анестетик вводится в проксимальных точках выхода нервов на поверхность черепа [143,144]. Среди этих нервов – большой и малый затылочный, задний ушной, ушно-височный, скуло-височный, надблоковый и надглазничный. Регионарную анестезию целесообразно комбинировать с местной анестезией линии кожного разреза, что увеличивает надежность анальгетического эффекта. В соответствии с линией предполагаемого разреза блокада может включать все перечисленные ветви с обеих сторон или быть ограничена только частью дерматомов и, соответственно, точек введения анестетика. В частности, при планировании стандартного птерионального доступа к патологическому образованию достаточно заблокировать надблоковый, надглазничный, ушно-височный и малый затылочный со стороны операции. При этом наиболее важна полноценная блокада ушно-височного нерва в точке,

расположенной кпереди от козелка уха, поскольку он вовлечен в иннервацию наибольшей части лоскута, включая область травматизации височной мышцы [141]. В случае бифронтального доступа инъекция анестетика выполняется по вышеописанной методике с двух сторон (Рисунок 9).

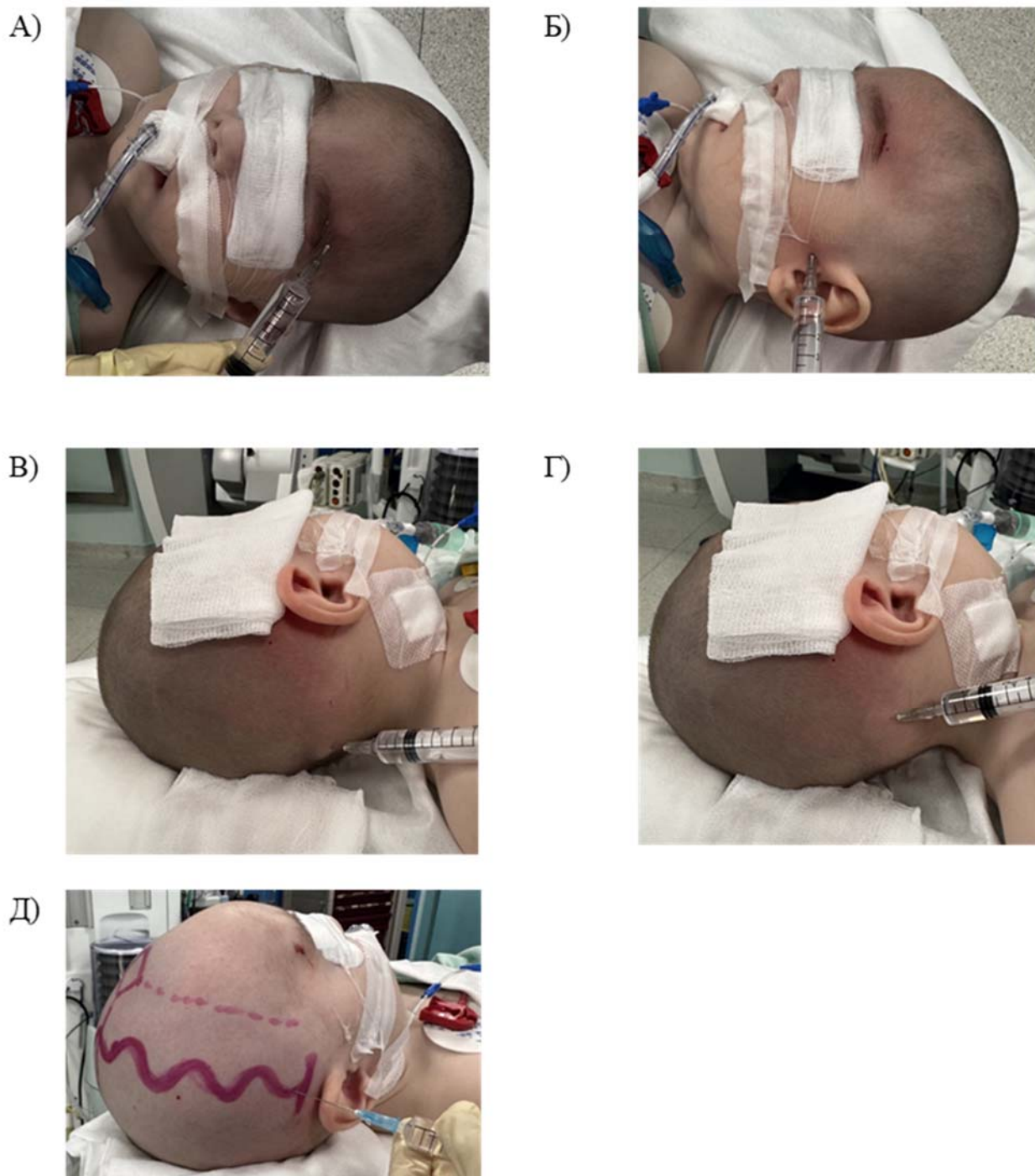


Рисунок 9 - Выполнение скальп-блока: а) блок надблокового и надглазничного нервов б) блок ушно-височного нерва в) блок большого затылочного нерва г) блок малого затылочного нерва д) обезболивание места разреза

Методика применима для детей разных возрастов, начиная с периода новорожденности. Однако стоит очень точно рассчитывать максимальную допустимую дозировку анестетика в пересчете на килограмм веса пациента [112,145]. С применением метода связано развитие ряда нежелательных эффектов, которые встречаются крайне редко, но все же заслуживают отдельного внимания. Эти осложнения варьируются от легких до тяжелых и требуют внимательного подхода со стороны анестезиолога для их предотвращения и своевременного устранения [39-45].

Возможные осложнения скальп-блока

Одним из серьезных осложнений является анафилаксия в ответ на препараты для местной анестезии. Хотя такие реакции редки, они требуют немедленного вмешательства, поскольку связаны с индивидуальной чувствительностью пациента к компонентам анестетиков. При проведении скальп-блока важно строго придерживаться максимальной рекомендованной дозы анестетика, так как первые признаки токсического воздействия, такие как дестабилизация гемодинамики, обычно проявляются в течение первых 15 минут после введения препарата. Это требует повышенной бдительности со стороны анестезиолога.

Также существует риск повреждения сосудов и образования гематомы из-за близости нервов к кровеносным сосудам. Например, ушно-височный нерв примыкает к поверхностной височной артерии, а большой затылочный нерв — к затылочной артерии, что может привести к образованию гематомы. Инъекция анестетика может вызвать сильную боль, особенно при блокаде надглазничного нерва из-за его анатомического расположения, что требует тщательного контроля уровня седации [146].

Временный парез лицевого нерва является относительно редким осложнением, которое может возникнуть при аурикуло-височных или скуло-височных инъекциях. Брадикардия и артериальная гипотензия могут быть проявлением тригеминокардиального рефлекса, который возникает при механической, электрической или химической стимуляции чувствительных ветвей

V черепного нерва.

Также стоит отметить, что чрезмерная инфильтрация надглазничной области может привести к временному опущению верхнего века (птозу). Инфицирование места инъекции, хотя и встречается редко, требует внимательного соблюдения асептических и антисептических мер для его предотвращения[99,101,104,147–150].

2.4.3 Протокол мультимодальной анальгезии

Протокол мультимодальной анальгезии для данной группы пациентов включал в себя многоэтапную, многокомпонентную схему назначений анальгетиков на различных этапах лечения пациента (Рисунок 10).

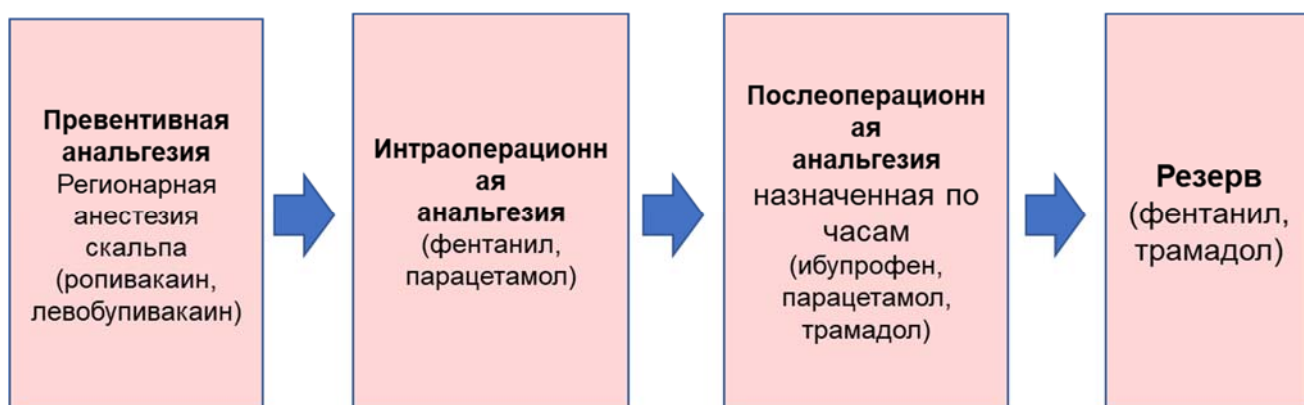


Рисунок 10 - Схема мультимодальной анальгезии

После стандартной индукции анестезии и интубации трахеи пациенту выполнялась регионарная анестезия скальпа (скальп-блок) с применением раствора ропивакаина 0.25% в комбинации с инфильтрацией места разреза тем же раствором с учетом общей суммарной дозировки анестетика не более 3мг/кг. Во время оперативного вмешательства, на болезненных этапах пациентам болюсно вводился фентанил, дополнительно назначался парацетамол в/в в расчетной дозировке 10 мг/кг. После операции все пациенты, включенные в исследование, были переведены в палату пробуждения для раннего послеоперационного наблюдения, где получали фиксированные дозы парацетамола по 10 мг/кг + ибупрофена 10 мг/кг. Далее данная комбинация парацетамола и НПВС назначалась всем пациентам в течение первых суток по часам, каждые 8 часов. Если боль

сохранялась или усиливалась, дети дополнительно получали трамадол в дозе 2 мг/кг каждые 12 ч.

2.5 Статистическая обработка

Полученные на всех этапах исследования данные были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Накопление, корректировка, систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2010. Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 8.0 (разработчик - StatSoft.Inc).

Количественные показатели оценивались на предмет соответствия нормальному распределению, для этого использовался критерий Шапиро-Уилка. Показатели, распределение которых соответствовало критериям нормальности, описывались в виде среднее \pm среднее квадратичное отклонение. При сравнении средних величин в нормально распределенных совокупностях количественных данных использовался t-критерий Стьюдента. Для сравнения независимых совокупностей в случаях отсутствия признаков нормального распределения данных использовался U-критерий Манна-Уитни. Сами переменные такого рода представлялись в виде медиана [интерквартильный размах]. В качестве показателя корреляции между количественными показателями, имеющими нормальное распределение, использовался коэффициент корреляции r_{xy} Пирсона. Для оценки сравнительной вероятности развития болевого синдрома в различных подгруппах рассчитывался показатель отношения шансов (ОШ) и определялся 95% доверительный интервал (ДИ). Различия показателей считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

Глава 3 Послеоперационный болевой синдром у детей, перенесших нейрохирургические вмешательства

Ключевым результатом проведенного данного одноцентрового обсервационного проспективного исследования, включившего 306 пациентов (Таблица 8), явилось выявление высокой распространенности болевого синдрома в популяции детей, перенесших нейрохирургическое вмешательство. В течение первых суток после операции более половины детей (51%) в исследуемой группе испытывали боль умеренной или высокой интенсивности.

Динамическая оценка выраженности болевого синдрома за время нахождения пациента в стационаре отражена на графике (Рисунок 11, 12).

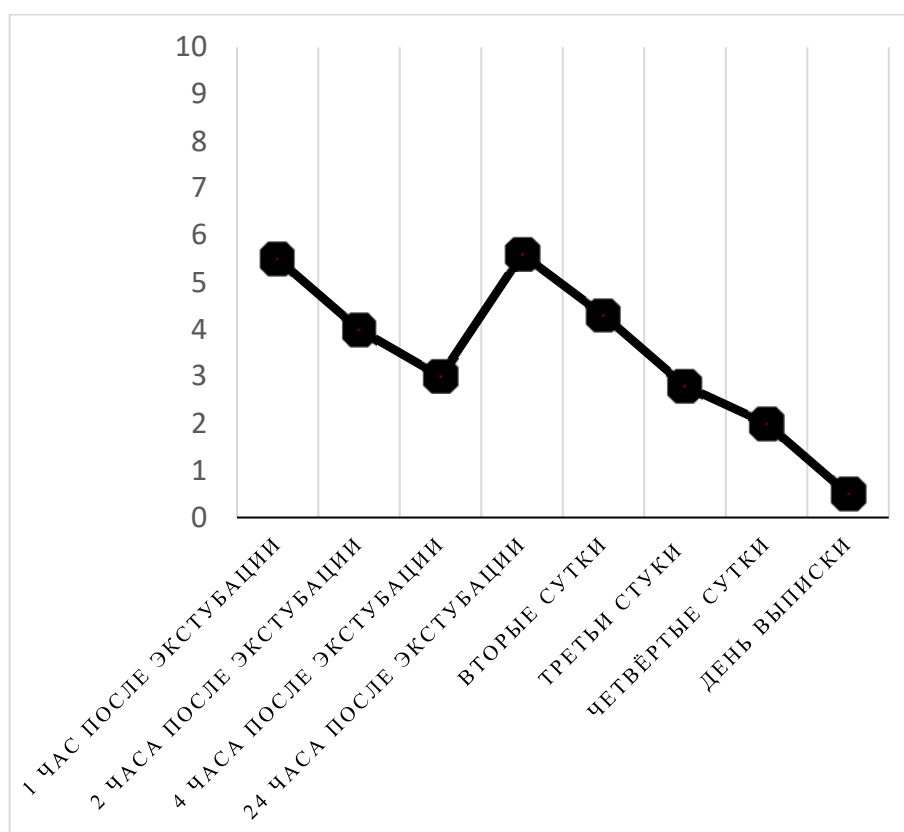


Рисунок 11 - Динамика выраженности болевого синдрома (0 – 10 баллов) за время нахождения пациента в стационаре

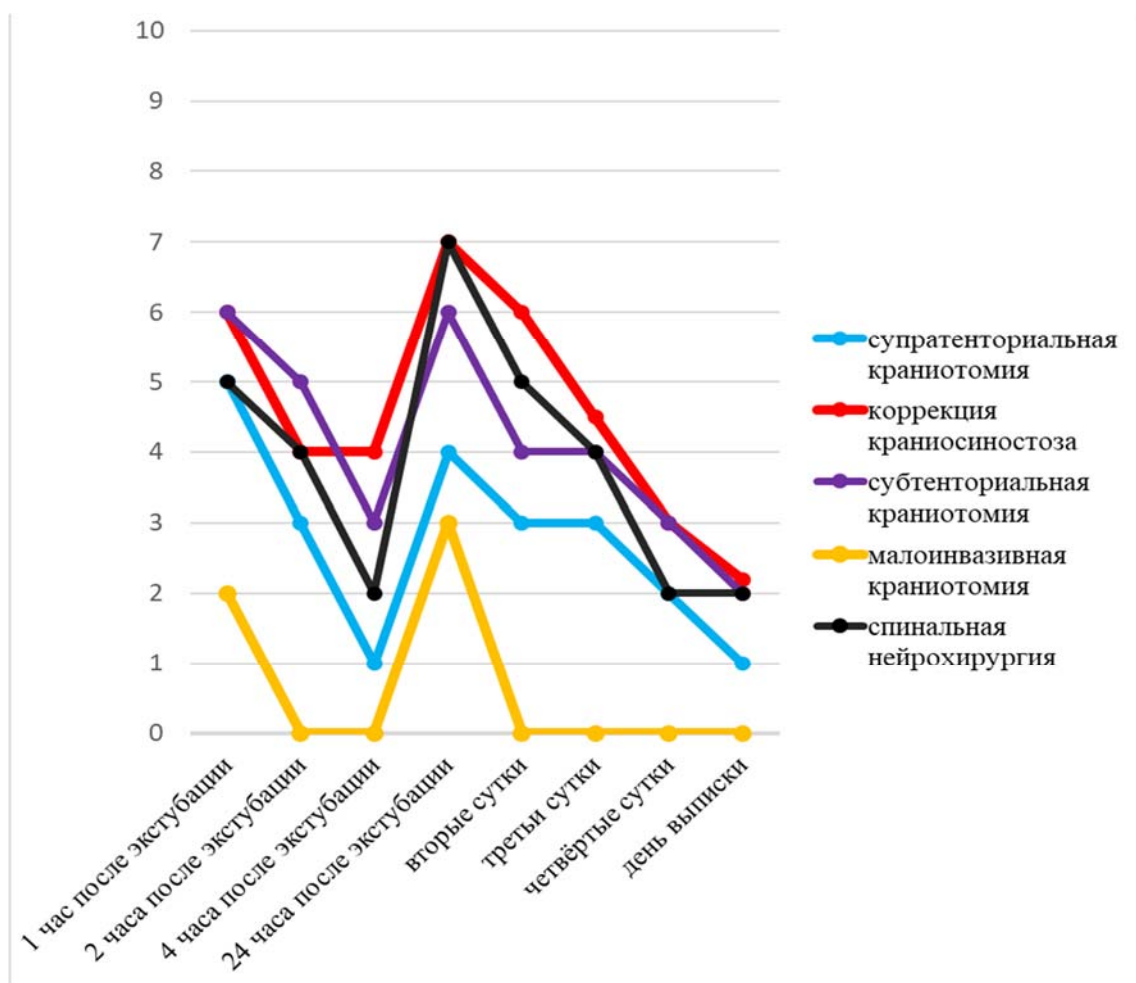


Рисунок 12 - Динамика выраженности болевого синдрома (0 – 10 баллов) за время нахождения пациента в стационаре в зависимости от типа операции

Наиболее выраженный болевой синдром был отмечен у пациентов в первые часы после пробуждения и через сутки после операции. Особенности соответствующих пиков объясняются патофизиологическим механизмом развития болевой стимуляции непосредственно в день операции, как непосредственной реакции на повреждение тканей, и влиянием последующего нарастающего отека в области мягких тканей на первые сутки после хирургического лечения, что соотносится с данными мировой литературы. На вторые и последующие сутки отмечается регрессия болевого синдрома до минимальных значений.

При этом вероятность развития выраженного болевого синдрома у детей, перенесших различные типы нейрохирургических вмешательств, значительно различались. На рисунке 13 представлено распределение оценок боли в первые сутки после операции.

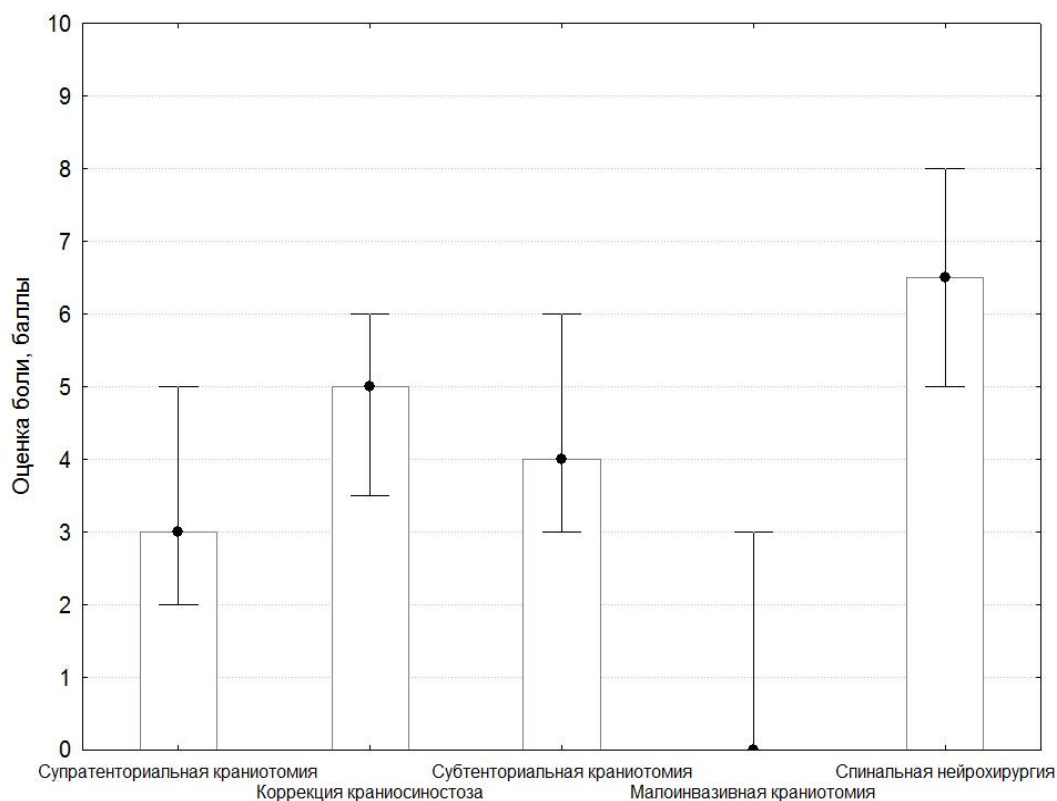


Рисунок 13 - Распределение оценок боли в первые сутки после проведенного вмешательства в зависимости от типа проведенной нейрохирургической операции (данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха)

Полученные оценки однозначно указывают на меньшую выраженность болевого синдрома в группе малоинвазивной краниотомии и тенденцию к более высокой интенсивности боли в группах спинальной нейрохирургии, субтенториальной краниотомии и краниосиностоза. Наиболее клинически важно, что вероятность развития боли средней и высокой интенсивности в этих группах значительно более высокая по сравнению с выбранной в качестве референса группой традиционной супратенториальной краниотомии: ОШ=8,56 95% ДИ (3,05-24,00) ($p<0,0001$) для спинальной нейрохирургии; ОШ=3,29 95% ДИ (1,79-6,06) ($p=0,0001$) для субтенториальной краниотомии; ОШ=2,29 95% ДИ (1,11-4,69) ($p=0,02$) для коррекции краниосиностоза (Таблица 7).

Таблица 7 - Распределение качественных характеристик интенсивности болевого синдрома в первые послеоперационные сутки, в зависимости от типа нейрохирургического вмешательства у детей

| Тип вмешательства | Отсутствие боли | Боль слабой интенсивности | Боль средней интенсивности | Боль высокой интенсивности | ОШ (95% ДИ) развития боли умеренной и высокой интенсивности | p |
|--|-----------------|---------------------------|----------------------------|----------------------------|---|----------|
| Супратенториальная краниотомия (n=106) | 15 (14%) | 50 (47%) | 29 (27%) | 12 (12%) | | |
| Коррекция краниосиностоза (n=44) | 2 (5%) | 16 (36%) | 22 (50%) | 4 (9%) | 2,29 (1,11-4,69) | 0,02 |
| Субтенториальная краниотомия (n=80) | 5 (6%) | 21 (26%) | 40 (50%) | 14 (18%) | 3,29 (1,79-6,06) | p=0,0001 |
| Малоинвазивные интракраниальные вмешательства (n=44) | 24 (55%) | 12 (27%) | 8 (18%) | 0 | 0,34 (0,14-0,81) | p=0,01 |
| Спинальная нейрохирургия (n=32) | 1 (3%) | 4 (12%) | 12 (38%) | 15 (47%) | 8,56 (3,05-24,00) | p<0,0001 |

Программа послеоперационного обезбоживания в период проведения исследования носила нестандартизованный характер во всех рассматриваемых подгруппах. Схема рутинного обезбоживания «по требованию» включала в себя парацетамол и препараты НПВС (чаще всего, ибупрофен). Усиление анальгетической терапии проводилось по усмотрению лечащего врача на основе трамадола или, в единичных случаях трансдермальной терапевтической системы с фентанилом (Таблица 8).

Таблица 8 - Частота назначения различных анальгетиков в первые послеоперационные сутки после нейрохирургических вмешательств у детей

| Тип вмешательства | Парацетамол | Ибупрофен | Трамадол | ТТС с фентанилом |
|--|-------------|-----------|----------|------------------|
| Супратенториальная краниотомия (n=106) | 72 (68%) | 40 (38%) | 36 (34%) | 1 (1%) |
| Коррекция краниосиностоза (n=44) | 41 (93%) | 33 (75%) | 24 (54%) | 0 |
| Субтенториальная краниотомия (n=80) | 60 (75%) | 46 (58%) | 56 (70%) | 4 (5%) |
| Малоинвазивная краниотомия (n=44) | 27 (61%) | 10 (23%) | 8 (18%) | 1 (2%) |
| Спинальная нейрохирургия (n=32) | 30 (94%) | 17 (53%) | 18 (56%) | 9 (28%) |

Усиление послеоперационного обезболивания с помощью опиоидов в подгруппах коррекции краниосиностозов, субтенториальной краниотомии и спинальной нейрохирургии проводилось значительно чаще, по сравнению с группой традиционной супратенториальной краниотомии ($p < 0,05$), что подтверждает ассоциацию этих типов вмешательств с более выраженным послеоперационным болевым синдромом.

Полученные данные соотносятся с мировым опытом и доказывают, что болевой синдром в нейрохирургии является частым явлением [30]. Нестандартизированное обезболивание «по требованию», на основе парацетамола и НПВС с трамадолом в качестве резервного препарата, далеко не всегда позволяет эффективно контролировать болевой синдром, что является критически важным условием после проведенной операции. Боль после краниотомии представляет особую угрозу для пациента в нейрохирургии в связи с подъемом артериального давления на фоне дискомфорта, ростом внутричерепного давления из-за крика и плача у детей, а значит повышения риска развития внутричерепных гематом [29,30]. Однако количество исследований, посвященных оценке послеоперационного болевого синдрома у детей после нейрохирургических операций невелико [13,20,22,52].

Важной особенностью нашего исследования явилось выявление групп пациентов с повышенным риском развития выраженного болевого синдрома, что открывает возможность для формирования более пациент-ориентированной программы послеоперационного обезболивания у детей после нейрохирургических вмешательств различного типа.

Еще одной проблемой, которая относится к парамедицинской сфере, но напрямую влияет на возможность выбора препаратов в реальной клинической практике, является нормативная база, ограничивающая возможность применения у детей большинства анальгетических препаратов, используемых у взрослых пациентов (Методические рекомендации МЗ РФ от 2016 г. «Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи»).

Таким образом, вопрос безопасного и эффективного алгоритма

обезболивания для детей в нейрохирургии является крайне актуальным на сегодняшний день. По результатам нашего исследования все группы пациентов испытывали боль различного уровня после операции. Полученные оценки указывают на меньшую выраженность болевого синдрома в группе малоинвазивной краниотомии и тенденцию к более высокой интенсивности боли в группах спинальной нейрохирургии, субтенториальной краниотомии и краниосиностоза.

Наиболее перспективным как с точки зрения эффективности, так и с позиции безопасности для пациента, выглядит внедрение мультимодальных программ анальгезии, на основе регионарной анестезии, а также планового использования системных анальгетиков, с учетом типа проводимой операции. С целью объективизации данной теоретической предпосылки и были исполнены дальнейшие этапы нашей исследовательской работы.

Глава 4 Клиническая эффективность периоперационного инструментального метода оценки активизации ноцицептивной системы с помощью системы мониторинга стрессовых состояний NeonFSC

В рамках проведенного исследования в течение периоперационного периода у пациентов с проводимым мониторингом, в целом, отмечалась относительная корреляция данных интегральной оценки стресс-ответа с клиническими показателями гемодинамики (Рисунок 14). На этапе отсепаровки мягких тканей показатель CSP был выше по сравнению с другими этапами операции, однако оставался в рамках референсных значений низкого стресс-ответа (от 0 до 18). Эти данные соотносятся с отсутствием клинических признаков (повышения АД и ЧСС), соответствующих продолжительной недостаточной анальгезии.

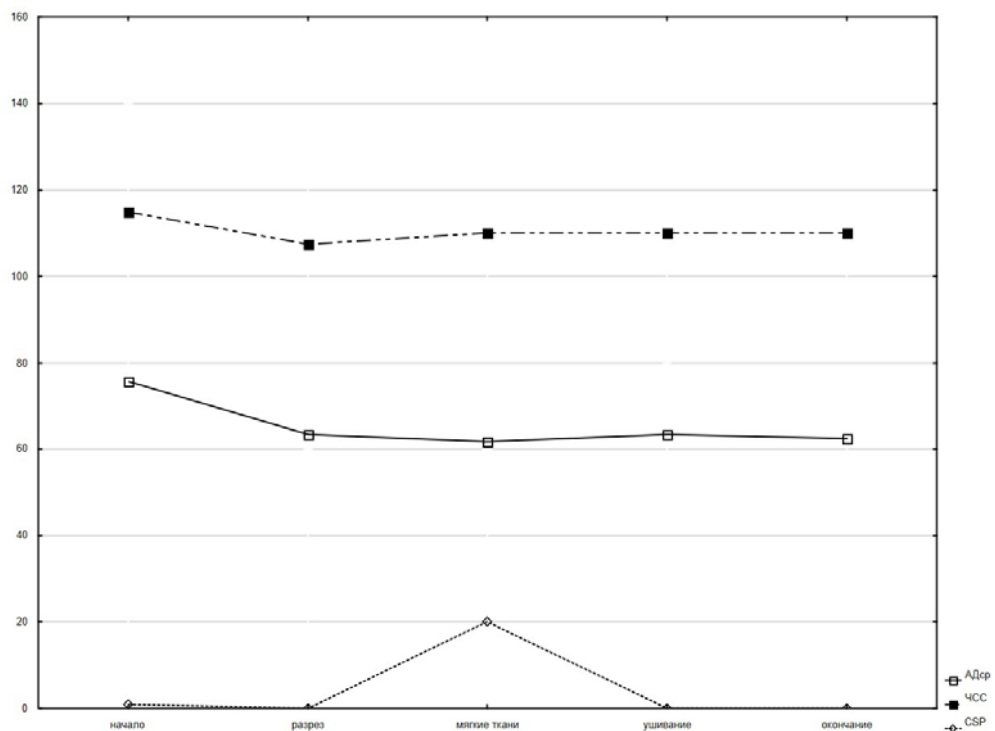


Рисунок 14 - Сравнительный анализ выраженности средних значений CSP у пациентов на различных этапах операции

Однако, в одном из наблюдений на момент вскрытия твердой мозговой оболочки отмечалась тахикардия и повышение среднего АД на 20% от исходного уровня, что было интерпретировано клинически, как болевой ответ на вскрытие

ТМО, с положительным эффектом от введения фентанила. Регистрируемый индекс CSP на момент регистрации болевого ответа был <10 , что соответствует очень низкому ответу. Данное расхождение может быть связано с кратковременностью болевого стимула и быстрым ответом на введение обезболивающих препаратов.

Важным результатом сравнительной оценки выраженности стресс-ответа в различных клинических ситуациях стала значимая разница в оценке CSP при операциях по коррекции краниосиностоза, выполненных с помощью эндоскопии и традиционной реконструкции (Таблица 9). Эти данные наглядно подтверждают меньшую выраженность хирургической агрессии при использовании эндоскопии в этой области нейрохирургии (Рисунок 15).

Таблица 9 - Сравнительный анализ выраженности средних значений CSP у пациентов с краниосиностозами на этапах операции в зависимости от вида хирургического вмешательства

| Период операции | Группа эндоскопии | Группа реконструкции | p |
|-------------------|---------------------------|-----------------------------|------|
| Перед разрезом | 5,14±6,48 (0,11-16,31) | 0,59±0,62 (0-1,28) | 0.03 |
| Во время операции | 7,84±5,62 (1,11-13,47) | 14,95±2,25 (11,63-18,13) | 0,01 |

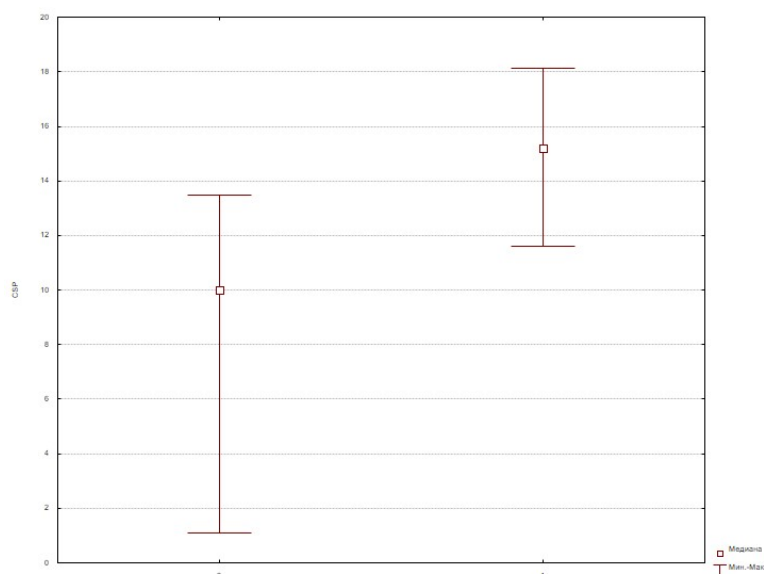


Рисунок 15 - Различия выраженности средних значений CSP на этапе оперативного вмешательства в группах эндоскопии (0) и реконструкции (p=0,01)

В послеоперационном периоде все пациенты наблюдались в палате пробуждения от момента окончания операции до перевода ребенка в отделение. В это время все пациенты получали обезболивающие препараты «по требованию», парацетамол использовался у всех пациентов группы (100%), трамадол был использован у 18 пациентов (41%). В среднем время наблюдения составило 110 ± 18 минут. Из 44 пациентов, четырнадцати пациентам проводилась регистрация стресс-ответа с помощью системы мониторинга NeonFSC, данные сопоставлялись с клиническими данными и оценкой по ВАШ и FLACC, которая фиксировалась через полчаса после экстубации пациента.

Клинически у семи детей уровень боли соответствовал средней интенсивности (от 4 до 6 баллов), у пяти уровень боли оценивался как низкий, отсутствие болевого синдрома было зафиксировано в двух случаях, эпизодов сильной боли у наблюдаемых пациентов отмечено не было. Среди наблюдаемых пациентов в 8 случаях индекс CSP был зарегистрирован в рамках низкого и среднего значения стресса (от 0 до 57) (Рисунок 16) и в 6 случаях данный показатель соответствовал повышенному, высокому и очень высокому уровня стресс-ответа (от 58 до 100) (Рисунок 17).

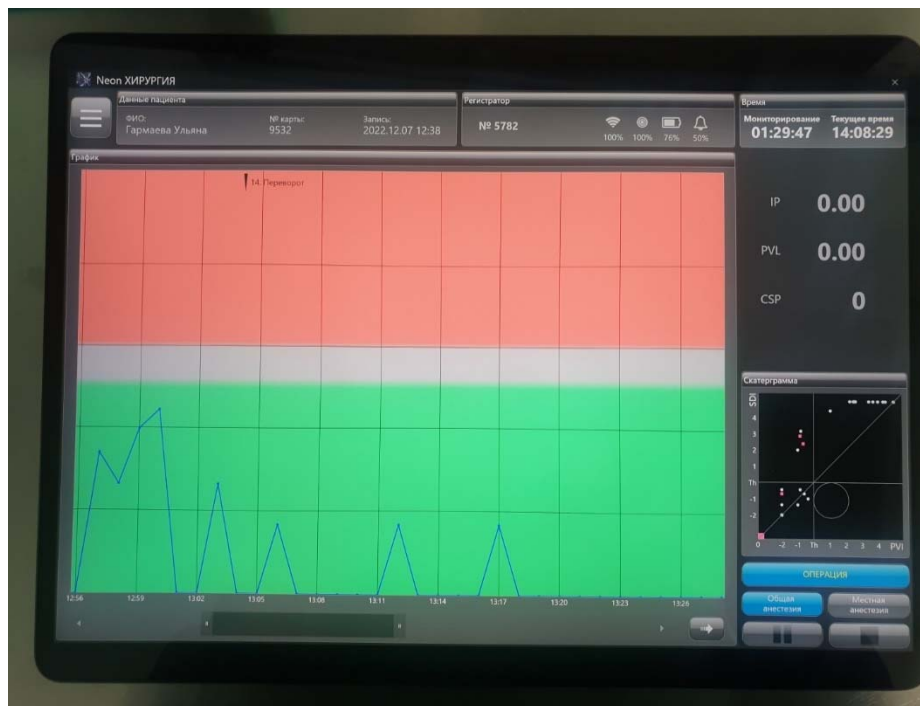


Рисунок 16 - Показатели системы мониторинга NeonFSC при минимальном уровне стресс-ответа (голубая линия регистрации CSP в зеленой зоне)



Рисунок 17 - Показатели системы мониторинга NeonFSC при сильном болевом раздражении (голубая линия регистрации CSP в красной зоне)

Сопоставление клинической оценки состояния пациентов с данными прибора продемонстрировали соответствие показателей индекса CSP и клинической ситуации в 10 случаях (71%) (у четверых детей со средним уровнем боли и шестерых с низкими показателями болевого синдрома). При этом стоит отметить, что очень высокий уровень стресс-ответа (более 86), соответствующий клинике, был зафиксирован у пяти пациентов, четверо из которых были прооперированы по поводу краниосиностоза в возрасте до года, это группа пациентов с прогнозируемо сильным болевым синдромом после операции в связи с обширным, травматичным доступом. В то же время в четырех случаях (29%) было выявлено расхождение данных прибора и клинической оценки: у трех детей болевой синдром был оценен по шкалам как средний, однако прибор не регистрировал повышения уровня стресс-ответа; у одного пациента, без выраженных клинических признаков проявления болевого синдрома, уровень стресс-ответа соответствовал высоким пороговым значениям.

Индивидуализированный подход к анальгезии способен обеспечить стабильное состояние пациента в ходе хирургического вмешательства, предотвратить возникновение неблагоприятных интраоперационных явлений, ускорить восстановление и снизить риск послеоперационных осложнений. Тем не

менее, в настоящее время отсутствует универсальная методика, позволяющая точно подбирать оптимальные дозы опиоидных анальгетиков. Учитывая сложность механизмов болевой регуляции, маловероятно, что будет найден единственный параметр для ее оценки, что требует использования многофакторного подхода, основанного на комбинации различных показателей, с акцентом на балльную оценку уровня боли с использованием шкал.

Глава 5 Клиническая эффективность мультимодальной схемы периоперационного обезболивания у детей с краниосиностозами

В ходе выполнения этой части работы группа пациентов, у которых применялась мультимодальная схема анальгезии (Рисунок 18, 19), сопоставлялась с группой пациентов с краниосиностозами из первой части исследования, где для лечения послеоперационной боли использовалась схема назначения препаратов без превентивного компонента в виде регионарной анестезии, а в послеоперационном периоде препараты назначались «по требованию».

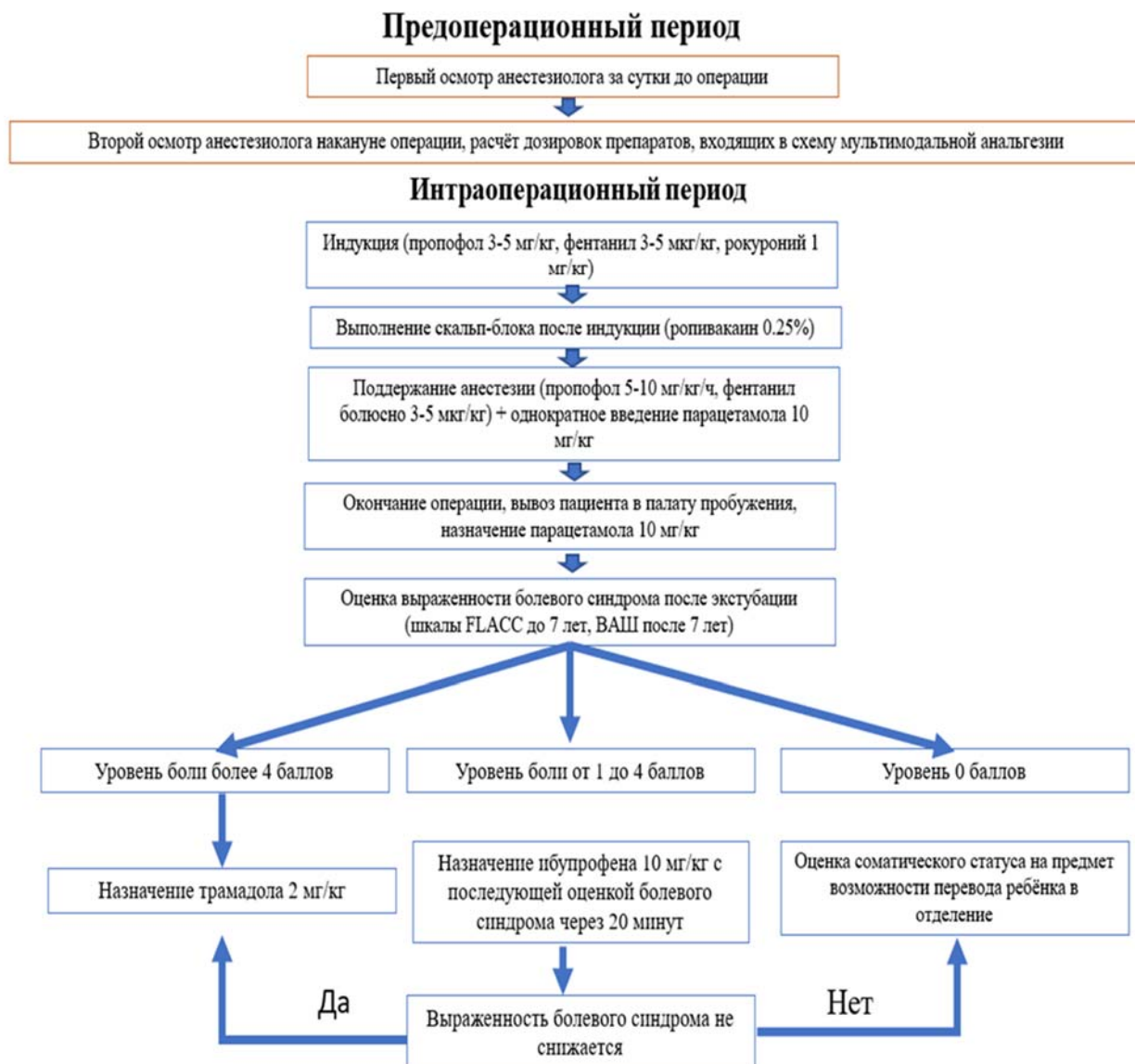


Рисунок 18 - Схема мультимодальной анальгезии и оценки болевого синдрома в динамике

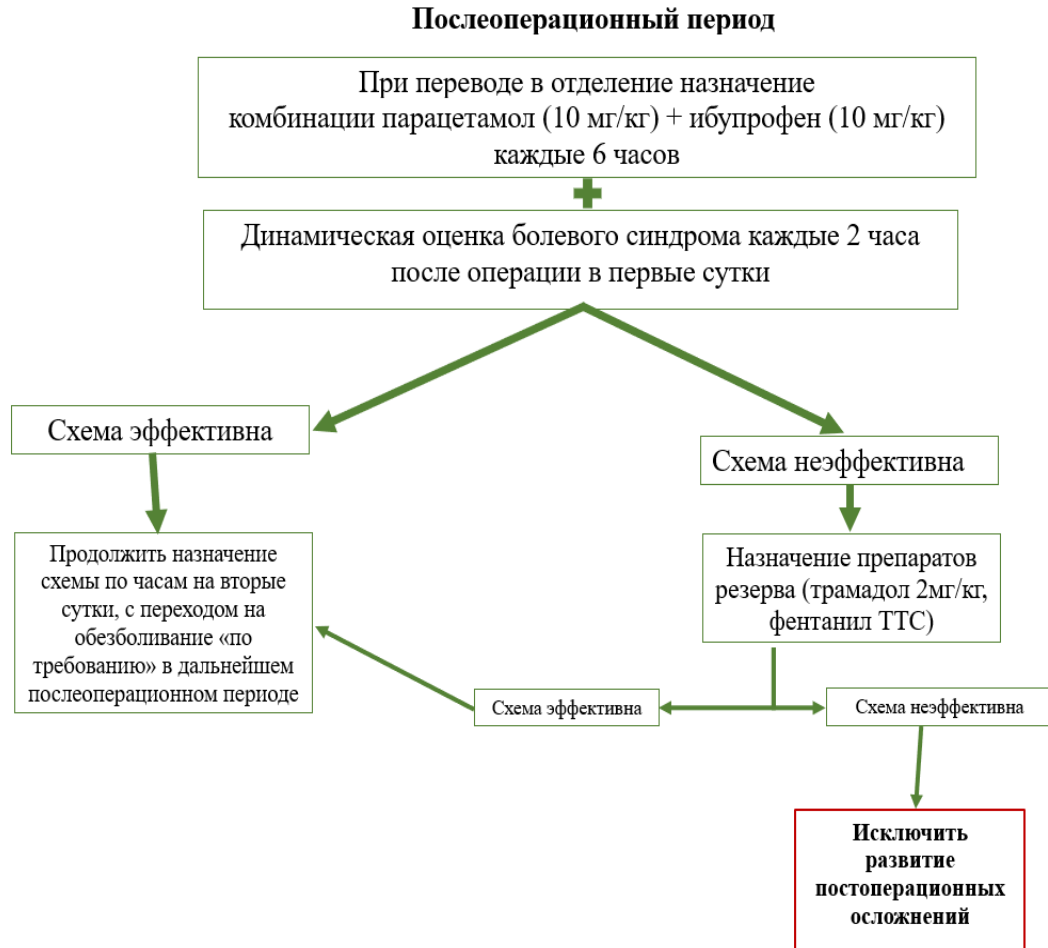


Рисунок 19 - Схема мультимодальной анальгезии и оценки болевого синдрома в динамике

Данное сопоставление не выявило различий между группами по возрасту, весу, длительности операции и времени пробуждения или длительности госпитализации (Таблица 10) ($p > 0,05$).

Таблица 10 - Длительность госпитализации в зависимости от типа вмешательства

| Вид хирургического вмешательства | группа мультимодальной анальгезии | | | группа сравнения | | |
|--|-----------------------------------|------------------------|---------|------------------|------------------------|---------|
| | эндоскопия | открытая реконструкция | p | эндоскопия | открытая реконструкция | p |
| Среднее количество дней госпитализации | 4,3 | 6,6 | $>0,05$ | 4,1 | 6,8 | $>0,05$ |
| Стандартное отклонение (min; max) | 1,3 (4;9) | 2 (4;15) | $>0,05$ | 0,3 (4;5) | 1,2 (4;8) | $>0,05$ |

Также значимых различий между группами не было зафиксировано по данным динамики лабораторных показателей, включая динамику уровней глюкозы, СРБ и других потенциальных маркеров перенесенного стресса (Таблица 11).

Таблица 11 - Лабораторные показатели детей до и после операции

| Лабораторные показатели | До операции | | | Первые сутки после операции | | |
|---------------------------|-----------------------------------|------------------|--------|-----------------------------------|------------------|--------|
| | Группа мультимодальной анальгезии | Группа сравнения | | Группа мультимодальной анальгезии | Группа сравнения | |
| Гемоглобин, г/л | 112,80 ±10,65 | 109,03±8,46 | p>0,05 | 107,49 ±8,73 | 105,3 ±5,98 | p>0,05 |
| Гематокрит, % | 32,94 ±2,85 | 32,08 ±3,63 | p>0,05 | 27,78 ±3,70 | 29,45 ±3,11 | p>0,05 |
| Эритроциты, 10*12/л | 3,65 ±0,57 | 3,53 ±0,61 | p>0,05 | 3,23 ±0,44 | 2,99 ±0,45 | p>0,05 |
| Лейкоциты, 10*9/л | 8,35 ±2,89 | 9,39 ±2,46 | p>0,05 | 11,86 ±3,54 | 10,73 ±2,83 | p>0,05 |
| Лимфоциты, 10*9/л | 7,22 ±2,10 | 5,55 ±2,03 | p>0,05 | 4,11 ±1,57 | 3,56 ±1,55 | p>0,05 |
| Тромбоциты, 10*9/л | 390,20±132,61 | 387,60 ±128,25 | p>0,05 | 341,30±133,75 | 312,18±129,61 | p>0,05 |
| СОЭ, мм/ч | 5,34 ±6,18 | 8,20 ±7,66 | p>0,05 | 3,50 ±3,04 | 3,68 ±4,68 | p>0,05 |
| Глюкоза, ммоль/л | 5,08 ±2,23 | 5,03 ±0,61 | p>0,05 | 4,99 ±1,00 | 5,69 ±1,90 | p>0,05 |
| АЧТВ, сек | 30,48 ±5,01 | 29,13 ±5,37 | p>0,05 | 28,91 ±6,17 | 30,27 ±4,20 | p>0,05 |
| ТВ, сек | 18,67 ±1,77 | 17,21 ±1,77 | p>0,05 | 16,97 ±1,98 | 14,67 ±1,64 | p>0,05 |
| МНО, ЕД | 0,98 ±0,08 | 1,01 ±0,16 | p>0,05 | 1,01 ±0,18 | 0,96 ±0,06 | p>0,05 |
| Фибриноген, г/л | 2,28 ±0,56 | 1,93 ±0,44 | p>0,05 | 1,68 ±0,36 | 1,62 ±0,30 | p>0,05 |
| Натрий, ммоль/л | 140,46 ±2,45 | 139,93 ±2,04 | p>0,05 | 139,60 ±2,50 | 140,89 ±2,26 | p>0,05 |
| Калий, ммоль/л | 4,86 ±0,54 | 4,77 ±0,60 | p>0,05 | 4,71 ±0,50 | 4,94 ±0,36 | p>0,05 |
| Хлор, ммоль/л | 108,24 ±2,25 | 107,88 ±2,19 | p>0,05 | 107,20 ±2,30 | 109,56 ±1,42 | p>0,05 |
| Белок, г/л | 62,30 ±8,16 | 61,65 ±6,88 | p>0,05 | 60,52 ±6,07 | 62,59 ±6,69 | p>0,05 |
| АСТ, МЕ/л | 40,26 ±12,74 | 37,80 ±12,12 | p>0,05 | 29,48 ±5,52 | 24,05 ±8,41 | p>0,05 |
| АЛТ, МЕ/л | 28,96 ±14,11 | 23,05 ±7,59 | p>0,05 | 25,95 ±13,40 | 26,10 ±16,02 | p>0,05 |
| Билирубин (общ), мкмоль/л | 5,94 ±3,54 | 6,23 ±3,02 | p>0,05 | 8,53 ±6,19 | 6,39 ±4,01 | p>0,05 |
| СРБ, мг/л | 15,75 ±16,90 | 23,35 ±17,80 | p>0,05 | 20,88 ±20,42 | 37,11 ±6,22 | p>0,05 |
| Прокальцитонин, нг/мл | 1,73 ±2,22 | 1,41 ±2,03 | p>0,05 | 0,16 ±0,11 | 0,40 ±0,40 | p>0,05 |

Одновременно, ключевым результатом данного проспективного исследования, включавшего 50 детей, перенесших хирургическое лечение первичного краниосиностоза, стала значительная эффективность мультимодальной схемы обезболивания (скальп-блок + назначения комбинации препаратов (парацетамол+НПВС) по часам с дополнительным резервом). Медиана оценок боли по шкале FLACC в группе контроля составила 5 [4;6], а в группе мультимодального обезболивания 0 [0;2], что определило статистически значимое различие между группами по критерию Манна-Уитни ($p < 0,001$).

Полученные данные свидетельствуют, что применяемая схема анальгезии существенно снижает уровень послеоперационной боли у пациентов после операции (Рисунок 20). Несомненной основой для успешного обезболивания в этой когорте пациентов выступила регионарная анестезия скальпа, преимущества которой включают простоту выполнения, минимальную инвазивность и низкий риск побочных эффектов.

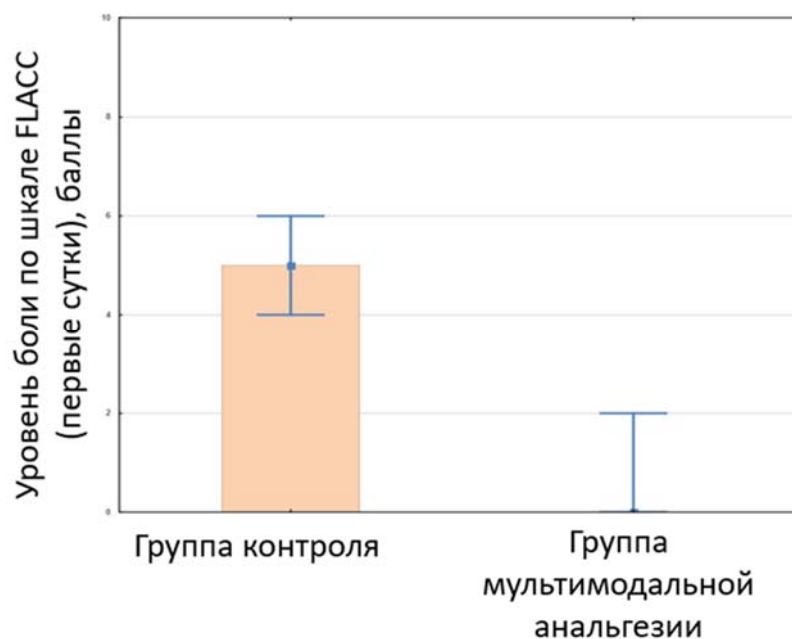


Рисунок 20 - Сопоставление выраженности болевого синдрома через 24 часа после пробуждения у детей из группы контроля и детей из группы мультимодальной анальгезии

Наш опыт согласуется с мировыми опубликованными данными, которые подтверждают необходимость использования регионарных техник в

нейрохирургии в качестве обязательного компонента мультимодальной анальгезии. Так, в систематическом обзоре и мета-анализе, проведенном Guilfoyle et al. Было выявлено значительное снижение выраженности послеоперационной боли у детей в первые сутки после краниотомии, при использовании регионарных блокад [101]. Так же имеются опубликованные данные, по которым было отмечено, что при проведении краниопластики блокада нервов волосистой части головы используется в качестве дополнения к традиционному послеоперационному обезболиванию для уменьшения интраоперационной кровопотери [151]. Относительно интраоперационного периода в исследовании Ahn et al. было отмечено, что в группе с регионарной анестезией зафиксирована более стабильная гемодинамика и спокойное пробуждение пациентов по сравнению с контрольной группой.

В последние годы получил широкое распространение метод ускоренного восстановления после хирургических вмешательств, который применяется в рутинной практике нашего центра (fast-track). Мировой опыт показывает, что мультимодальный подход к терапии болевого синдрома в послеоперационном периоде у детей в условиях общей практики признан руководящими принципами в качестве убедительной рекомендации, подкрепленной весомыми доказательствами [8,9]. Данный подход базируется на объединении научно-обоснованных периоперационных стратегий, включая мультимодальную анальгезию, минимизирующую применение опиоидных анальгетиков, что способствует сокращению сроков реабилитации и скорейшему возвращению пациентов к привычному уровню функциональной активности. Применение протокола Fast-track демонстрирует значительное улучшение качества жизни в послеоперационном периоде. Однако в педиатрической практике возникают сложности в определении оптимальных критериев оценки эффективности восстановления. Это связано с ограниченными возможностями коммуникации с пациентами младшего возраста, что приводит к необходимости полагаться на субъективные оценки родителей при выявлении болевого синдрома [51]. Кроме того, назначение анальгетических препаратов в педиатрии зачастую обусловлено

не только клиническими показаниями, но и такими факторами, как страх перед побочными эффектами, недостаток знаний и отсутствие четких доказательных рекомендаций. Это создает риски как недостаточного, так и избыточного обезболивания, что требует разработки более точных и адаптированных протоколов для данной категории пациентов [5,152–154].

У младенцев с диагнозом краниосиностоз указанные аспекты приобретают особую значимость. Сложность объективной оценки болевого синдрома в данной возрастной группе, обусловленная ограниченными возможностями вербальной коммуникации, может частично объяснять недостаток научных данных, посвященных послеоперационному обезболиванию после хирургической коррекции краниосиностоза. В рамках традиционного подхода к ведению таких пациентов после проведения сбалансированной анестезии обычно применяется комбинация парацетамола с нестероидными противовоспалительными препаратами (НПВП). При этом ключевым аспектом является минимизация риска чрезмерной седации после экстубации [152–155].

Трудности в оценке болевого синдрома в этой возрастной группе могут объяснять дефицит данных в литературе по вопросам послеоперационного обезболивания в контексте хирургической коррекции краниосиностоза. Традиционный подход к обезболиванию таких пациентов включает применение парацетамола в сочетании с противовоспалительными средствами после сбалансированной анестезии.

В силу ограниченности опубликованных данных, посвященных исследованию динамики болевого синдрома у детей после нейрохирургических вмешательств, отсутствуют унифицированные рекомендации, основанные на научно обоснованном оптимальном клиническом подходе. А постоперационное обезболивание, по данным литературы, нередко сводится к однократному назначению анальгетиков в первые послеоперационные сутки [13]. Вследствие этого распространенность умеренного и сильного постоперационного болевого синдрома у детей в нейрохирургии отмечается в 20–40% случаев, по данным клинических исследований последних лет [20,51,52], что подтверждается

проведенной работой.

Данное исследование демонстрирует важность систематической оценки интенсивности болевых ощущений в послеоперационный период, с использованием шкал, соответствующих возрасту и когнитивному статусу ребенка. Результаты работы подтверждают, что мультимодальный подход, включающий использование опиоидов в сочетании с парацетамолом или НПВП, а также методы регионарного обезболивания, демонстрирует высокую эффективность и редко сопровождается нежелательными явлениями.

Заключение

Коррекция послеоперационного болевого синдрома является первостепенной клинической задачей в комплексном лечении пациента. Для детей нейрохирургического профиля этот вопрос играет важное значение для их скорейшего восстановления [1]. По данным различных исследований, после краниотомии около 50% детей испытывают боль различной интенсивности [2], а в 19% случаев отмечается выраженный болевой синдром (≥ 7 баллов по шкалам FLACC/NRS) [3]. Но при этом даже на фоне симптоматического приема анальгетиков в послеоперационном периоде 45% пациентов педиатрического профиля требуют дополнительной анальгезии из-за неадекватного контроля боли [4,5].

Вопрос своевременной и эффективной анальгезии напрямую связан с определением интенсивности боли, что у детей представляет значительные методологические сложности. В мировой практике для унификации оценки используются стандартизированные шкалы, выбор которых в педиатрии определяется, прежде всего, возрастом пациента. Для детей младше шести лет применяются поведенческие шкалы (FLACC, EVENDOL и др.), учитывающие комплекс параметров: двигательную активность, мимику, реакцию на внешние стимулы и другие невербальные показатели. У детей старшего возраста возможно использование визуально-аналоговых шкал (VAS, NRS) [6]. Литературные данные демонстрируют корреляционную зависимость: регулярное использование валидированных оценочных шкал ассоциировано с повышением точности диагностики болевого синдрома, оптимизацией фармакотерапии и улучшением клинических исходов [7]. Задача объективизации степени выраженности болевого синдрома усложняется тем, что не существует единого лабораторного или физикального маркера уровня боли.

Интенсивность боли в первые сутки после операции определяет дальнейшую динамику развития болевого синдрома. Неадекватное обезболивание способно

повлечь за собой не только немедленное ухудшение состояния пациента и отсрочку восстановления, но также способствовать пролонгации послеоперационного болевого синдрома и трансформации его в хроническую форму[8–10]. Более того, недостаточная аналгезия может индуцировать как краткосрочные, так и персистирующие изменения поведенческих реакций в контексте медицинских осмотров и терапевтических процедур. Данный феномен наиболее выражен у индивидов с повышенным уровнем тревожности, страха и гиперчувствительностью к болевым стимулам[11].

Несмотря на существование международных и национальных руководств по периоперационному обезболиванию у детей [12,13], в настоящее время отсутствуют специализированные клинические рекомендации, адаптированные к особенностям нейрохирургических вмешательств в педиатрии. Эта нерешенная проблема характерна как для зарубежной, так и для российской медицинской науки. Разработка таких руководств является насущной необходимостью, поскольку стандартные схемы обезбоживания не учитывают патофизиологические особенности нейрохирургических пациентов, у которых нежелательные побочные эффекты анальгетиков могут способствовать развитию жизнеугрожающих состояний.

В связи с этим, для обеспечения эффективного послеоперационного обезбоживания в детской нейрохирургии остро актуальной задачей является разработка специализированного алгоритма обезбоживания. Такой алгоритм должен включать в себя мультимодальные подходы, учитывающие как особенности конкретного нейрохирургического вмешательства и его объема, так и индивидуальные параметры ребенка, включая возраст, вес и сопутствующие патологии.

Таким образом, целью данной работы являлось повышение эффективности профилактики и коррекции послеоперационного болевого синдрома у детей, перенесших нейрохирургическое вмешательство, путем разработки мультимодального пациент-ориентированного алгоритма обезбоживания.

Настоящая работа представляет собой проспективное одноцентровое

обсервационное исследование выраженности послеоперационного болевого синдрома и определение возможности его профилактики и коррекции у детей в нейрохирургии, которая проводилась в период с января 2022 по сентябрь 2024 года на базе 1-го и 2-го нейрохирургических отделений ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко» Минздрава России.

Исследование состояло из трех этапов. На первом этапе в исследование были включены 306 пациентов в возрасте от 2 месяцев до 18 лет, разделенных на группы в зависимости от типа выполненного вмешательства: супратенториальная краниотомия $n=106$ (34,6%), коррекция краниосиностозов $n=44$ (14,3%), субтенториальная краниотомия $n=80$ (22,2%), малоинвазивные вмешательства $n=44$ (14,3%) и спинальная нейрохирургия $n=32$ (10,4%). Критериями исключения стали повторные операции, тяжелая сопутствующая патология ($ASA \geq 3$), аллергия на анальгетики и пролонгированное нахождение на ИВЛ в послеоперационном периоде. Оценка интенсивности боли проводилась с использованием шкалы FLACC (0-10 баллов) у детей до 7 лет и визуальной аналоговой шкалы (ВАШ, 0-10) у пациентов старшего возраста. Контроль болевого синдрома осуществлялся через 2, 4, 24 часа после экстубации и далее ежедневно до выписки из стационара.

Ключевым результатом первого этапа явилось выявление высокой распространенности болевого синдрома в популяции детей, перенесших нейрохирургическое вмешательство. В течение первых суток после операции более половины детей (51%) в исследуемой группе испытывали боль умеренной или высокой интенсивности, что соотносится с данными мировой литературы [2,4,12–16].

Наиболее выраженный болевой синдром был отмечен у пациентов в первые часы после пробуждения и через сутки после операции. Особенности соответствующих пиков объясняются патофизиологическим механизмом развития болевой стимуляции непосредственно в день операции, как непосредственной реакции на повреждение тканей, и влиянием последующего нарастающего отека в области мягких тканей на первые сутки после хирургического лечения. На вторые и последующие сутки и далее вплоть до выписки отмечается регрессия болевого

синдрома до минимальных значений.

Полученные оценки однозначно указывают на меньшую выраженность болевого синдрома в группе малоинвазивной краниотомии и тенденцию к более высокой интенсивности боли в группах спинальной нейрохирургии, субтенториальной краниотомии и краниосиностоза. Наиболее клинически важно, что вероятность развития боли средней и высокой интенсивности в этих группах значимо более высокая по сравнению с выбранной в качестве референса группой супратенториальной краниотомии: ОШ=8,56 95% ДИ (3,05-24,00) ($p<0,0001$) для спинальной нейрохирургии; ОШ=3,29 95% ДИ (1,79-6,06) ($p=0,0001$) для субтенториальной краниотомии; ОШ=2,29 95% ДИ (1,11-4,69) ($p=0,02$) для коррекции краниосиностоза.

Программа послеоперационного обезболивания в период проведения исследования носила нестандартизованный характер во всех рассматриваемых подгруппах. Схема рутинного обезболивания «по требованию» включала в себя парацетамол и препараты НПВС (чаще всего, ибупрофен). Усиление анальгетической терапии проводилось по усмотрению лечащего врача на основе трамадола или, в единичных случаях трансдермальной терапевтической системы с фентанилом.

В рамках исследования на втором этапе изучалась эффективность системы мониторинга стрессовых состояний NeonFSC ($n=44$ пациентов), анализирующей электродермальную активность как объективный показатель болевой реакции. В течение периоперационного периода у пациентов с проводимым мониторингом, в целом, отмечалась корреляция данных интегральной оценки стресс-ответа с клиническими показателями гемодинамики. На этапе работы с мягкими тканями показатель CSP был выше по сравнению с другими этапами операции, однако оставался в рамках референсных значений низкого стресс-ответа (от 0 до 18). Эти данные соотносятся с отсутствием клинических признаков (повышения АД и ЧСС), соответствующих продолжительной недостаточной анальгезии. Однако, в одном из наблюдений на момент вскрытия твердой мозговой оболочки отмечалась тахикардия и повышение среднего АД на 20% от исходного уровня, что было

интерпретировано клинически, как болевой ответ на вскрытие ТМО, с положительным эффектом от введения фентанила. Регистрируемый индекс CSP на момент регистрации болевого ответа был <10 , что соответствует очень низкому ответу. Данное расхождение может быть связано с кратковременностью болевого стимула и быстрым ответом на введение обезболивающих препаратов.

Важным результатом сравнительной оценки выраженности стресс-ответа в различных клинических ситуациях стала значимая разница в оценке CSP при операциях по коррекции краниосиностоза: по ходу операции в группе эндоскопии индекс CSP был равен $7,84 \pm 5,62$, а в группе реконструкции $14,95 \pm 2,25$, $p < 0,05$. Эти данные наглядно подтверждают меньшую выраженность хирургической агрессии и сопряженный с этим уровень выраженности стресс-ответа при использовании эндоскопии в этой области нейрохирургии.

В послеоперационном периоде все пациенты наблюдались в палате пробуждения от момента окончания операции до перевода ребенка в отделение. В это время все пациенты получали обезболивающие препараты «по требованию», парацетамол использовался у всех пациентов группы (100%), трамадол был использован у 18 пациентов (41%). В среднем время наблюдения составило 110 ± 18 минут. В четырнадцать случаях в палате пробуждения проводилась регистрация стресс-ответа с помощью системы мониторинга NeonFSC, данные сопоставлялись с клиническими данными и оценкой по ВАШ и FLACC, которая фиксировалась через полчаса после экстубации пациента. При балльной оценке боли по шкалам у семи детей (15,9%) уровень боли соответствовал средней интенсивности (от 4 до 6 баллов), у пяти уровень боли оценивался как низкий, отсутствие болевого синдрома было зафиксировано в двух случаях, эпизодов сильной боли у наблюдаемых пациентов отмечено не было. Среди наблюдаемых пациентов в 8 случаях индекс CSP был зарегистрирован в рамках низкого и среднего значения стресса (от 0 до 57) и в 6 случаях (13,6%) данный показатель соответствовал повышенному, высокому и очень высокому уровня стресс-ответа (от 58 до 100). Сопоставление клинической оценки с данными прибора показало соответствие

индекса CSP и болевого синдрома в 71% случаев (10 пациентов). Высокий стресс-ответ (>86) зафиксирован у 5 пациентов, из которых 4 — дети до года с краниосиностомозом, что ожидаемо из-за травматичности операции. В 29% случаев (4 пациента) выявлены расхождения: у троих клиническая боль не подтверждалась прибором, у одного уровень стресс-ответа соответствовал высоким пороговым значениям.

Третий этап исследования был посвящен разработке и оценке эффективности пациент-ориентированной мультимодальной схемы периоперационного обезболивания в группе пациентов повышенного риска развития выраженного послеоперационного болевого синдрома. По результатам первого этапа исследования в качестве такой модельной когорты были выбраны пациенты, перенесшие коррекцию краниосиностоза.

Для разработки схемы была проанализированы опубликованные международные данные. Это анализ позволил выявить, что у детей в нейрохирургии наиболее часто используется схема, в которую включены парацетамол с НПВП: по данным литературы она применяется у 83-100% пациентов. В работе Bauer et al. (2010) показано, что регулярное введение ибупрофена (10 мг/кг каждые 6 часов) с парацетамолом (10 мг/кг каждые 4 часа) позволило 86,3% детей полностью избежать назначения опиоидных анальгетиков[13]. Опиоидные препараты, преимущественно морфин, включаются в схемы обезболивания при более интенсивном болевом синдроме. Как показали Maxwell et al. 83% детей после краниотомии получали препараты данной группы в первые послеоперационные сутки[19]. При этом, согласно работе Тео et al. (2011), потребность в парентеральном введении морфина сохраняется у 40,4% пациентов даже после завершения первых суток после операции. В исследовании Тео et al. (2011) морфин получали 71% пациентов, при этом средняя продолжительность инфузии составляла 33,9 часа[12]. Интересно, что в работе Xing et al. (2019) сравнительная эффективность различных опиоидов показала преимущество морфина перед фентанилом и трамадолом в отношении контроля боли ($p < 0,05$), что подтверждается более низкими показателями по шкалам FLACC/NRS (≤ 3 балла

у 82,5% пациентов)[14].

Значительную роль в мультимодальных схемах играет локальная анестезия [18]. В рандомизированном контролируемом исследовании Ning et al. (2022) с участием 50 детей 2-12 лет, перенесших краниотомию, была продемонстрирована высокая эффективность 0,2% ропивакаина[20]. При использовании регионарной анестезии наблюдалось значительное снижение болевого синдрома по шкале FLACC в первые 8 часов после операции ($p < 0,05$). Важно отметить, что ропивакаин обеспечивал стабильность гемодинамических показателей во время наиболее травматичных этапов операции, таких как фиксация черепа и разрез кожи, что подтверждается снижением ЧСС и АД на 15-20% ($p < 0,01$)[20]. Для детей младшего возраста (до 2 лет) в исследовании Festa et al. (2020) применялся 0,125% левобупивакаин[21]. Результаты показали полное купирование болевого синдрома уже через 30 минут после операции, в то время как в контрольной группе этот показатель составлял 4 балла ($p < 0,001$). Кроме того, у пациентов в группе регионарной анестезии отмечалось более быстрое восстановление способности к приему пищи - в среднем через 2,6 часа против 8,9 часов в контрольной группе ($p = 0,001$) [21].

Таким образом, в современной практике одним из наиболее актуальных подходов в предотвращении и лечении болевого синдрома является мультимодальный подход, включающий в себя совместное применение местных анестетиков и анальгетических препаратов различных групп[17,18]. Несмотря на то, что мультимодальный подход зарекомендовал себя как наиболее безопасный и эффективный способ предотвращения и лечения боли у детей, единого протокола действий для пациентов нейрохирургического профиля до настоящего времени разработано не было в виду наличия нежелательных эффектов у каждой группы препаратов и недостатка данных об их использовании в детской нейроанестезиологии[15,22].

На основании приведенных данных и опыта периоперационного обезболивания во взрослой практике нашего центра, был предложен и апробирован на 50 пациентах с краниосиностозами, алгоритм обезболивания, включавший

интраоперационное проведение скальп-блока ропивакаином 0,25% (до 3 мг/кг), болюсное введение фентанила и парацетамола (10 мг/кг), а в послеоперационном периоде - регулярное введение парацетамола и ибупрофена (по 10 мг/кг каждые 8 часов) с возможным добавлением трамадола (2 мг/кг) при недостаточном обезболивании.

Результаты применения данного алгоритма на третьем этапе исследования сопоставлялись с результатами группы пациентов с краниосиностозами из первой части, где для лечения послеоперационной боли использовалась схема назначения препаратов без превентивного компонента в виде регионарной анестезии, а в послеоперационном периоде препараты назначались «по требованию». Сопоставление групп не выявило различий между ними по возрасту, весу, длительности операции и времени пробуждения или длительности госпитализации ($p > 0,05$). Также значимых различий между группами не было зафиксировано по данным динамики лабораторных показателей, включая динамику уровней глюкозы, СРБ и других потенциальных маркеров воспалительного ответа.

Одновременно, ключевым результатом данного этапа стала значительная эффективность мультимодальной схемы обезбоживания (скальп-блок + назначения комбинации препаратов (парацетамол+НПВС) по часам с дополнительным резервом) у детей, перенесших хирургическое лечение первичного краниосиностоза. Медиана оценок боли по шкале FLACC в группе контроля составила 5 [4;6], а в группе мультимодального обезбоживания 0 [0;2], что определило статистически значимое различие между группами по критерию Манна-Уитни ($p < 0,001$). Важно, что ни в одном случае при использовании мультимодальной схемы, использование опиоидных препаратов резерва не потребовалось.

Таким образом, проведенное исследование в целом демонстрирует важность систематической оценки интенсивности болевых ощущений в послеоперационном периоде, с использованием шкал, соответствующих возрасту и когнитивному статусу ребенка. Результаты работы подтверждают, что мультимодальный подход, включающий в себя регионарную анестезию, и превентивное назначение

комбинации парацетамола и НПВС по часам в послеоперационном периоде демонстрирует высокую эффективность и редко сопровождается нежелательными явлениями.

Перспективными направлениями дальнейших исследований в рассматриваемой области следует признать разработку пациент-ориентированных схем обезболивания для других групп нейрохирургических пациентов, в том числе перенесших вмешательства на структурах ЗЧЯ и спинальном уровне, поскольку именно в этих группах риск выраженного болевого синдрома наибольший. Кроме того, актуальным остается поиск методик надежной объективизации ноцицепции в периоперационном периоде у детей.

Выводы

1. Болевой синдром у детей является распространенным явлением после нейрохирургических вмешательств: частота выявления боли умеренной или высокой интенсивности в первые послеоперационные сутки, без применения схемы мультимодальной анальгезии, достигает 51%.

2. Основным способом оценки выраженности послеоперационного болевого синдрома является использование шкал, адаптированных для использования у пациентов соответствующего возраста (FLACC для пациентов младше 6 лет и ВАШ для старшей возрастной группы).

3. Выраженность стресс-ответа по данным системы NeonFSC коррелирует с регистрируемыми интраоперационными клиническими данными (АД, ЧСС), что позволяет использовать ее в качестве инструмента оценки интраоперационного ноцицептивного стресса.

4. Пациенты, перенесшие спинальные операции (ОШ=8,56 95% ДИ (3,05-24,00) ($p < 0,0001$)); операции с использованием субтенториального доступа ((ОШ=3,29 95% ДИ (1,79-6,06) ($p = 0,0001$)), а также коррекцию краниосиностоза (ОШ=2,29 95% ДИ (1,11-4,69) ($p = 0,02$)) характеризуются повышенным риском развития болевого синдрома средней и высокой интенсивности, по сравнению с пациентами, которым проводились операции с супратенториальным доступом.

5. Объем хирургического вмешательства является одним из факторов, определяющих выраженность периоперационного стресс-ответа: средние значения индекса CSP по данным системы NeonFSC при выполнении открытой реконструкции у пациентов с краниосиностозами превышают аналогичные показатели при выполнении операции с использованием эндоскопической технологии ($p = 0,01$).

6. Использование мультимодальной схемы обезболивания в составе регионарной анестезии скальпа и комбинация препаратов (парацетамол + НПВС), назначаемых по графику, позволяет нивелировать выраженность

послеоперационной боли у пациентов, перенесших операцию по коррекции краниосиностоза: медиана оценок боли по шкале FLACC в группе мультимодального обезболивания составила 0 [0;2] баллов.

Практические рекомендации

1. Профилактика послеоперационного болевого синдрома должна начинаться во время операции посредством рутинного выполнения регионарной анестезии скальпа с использованием ропивакаина (в концентрации 0.25%-0,5%, суммарная доза не должна превышать 3 мг/кг) у пациентов, которым запланирована супратенториальная краниотомия. Дополнительно рекомендуется парентеральное введение парацетамола в интраоперационный период в дозе 10 мг/кг.

2. Рекомендуется проводить динамическую оценку болевого синдрома с использованием поведенческих шкал, таких как визуально-аналоговая шкала (ВАШ) и шкала FLACC, для динамического мониторинга эффективности проводимой анальгезирующей терапии.

3. Система мониторинга NeonFSC может быть использована в качестве дополнительного инструмента для оценки стресс-ответа пациента в ходе нейрохирургического вмешательства, не заменяя показатели гемодинамики и послеоперационную балльную оценку выраженности боли по шкалам.

4. В послеоперационном периоде следует назначать анальгетики в комбинированной терапии «по часам», включающей парацетамол в дозе 10 мг/кг и ибупрофен в дозе 10 мг/кг, с интервалом каждые 6-8 часов в течение первых суток после операции.

5. В качестве резервных анальгетиков можно использовать внутривенный трамадол в дозе 1-2 мг/кг, а также трансдермальные системы (ТТС) с фентанилом в дозах от 12.5 до 50 мкг/кг.

Список сокращений

АД – артериальное давление

ВАШ – визуально-аналоговая шкала

ВЧД – внутричерепное давление

ЖКТ – желудочно-кишечный тракт

ЗЧЯ – задняя черепная ямка

ИВЛ – искусственная вентиляция легких

ИМТ – индекс массы тела

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

ПОТР – послеоперационная тошнота и рвота

ЦНС – центральная нервная система

ЧСС – частота сердечных сокращений

ЭКГ – электрокардиография

ASA – American Society of Anesthesiologists (Американское общество анестезиологов)

BIS – биспектральный индекс

ОШ – отношение шансов

ДИ- доверительный интервал

CSP – интегративный показатель стрессового ответа и текущего состояния пациента

IP – спектральная мощность реакции кожной проводимости, характеризующая тонус симпатической нервной системы

PV – вариабельность спектральной мощности, отражающая симпатическую реактивность

DASS – суммарная спектральная мощность кожной проводимости, характеризующая кумулятивное симпатическое обеспечение деятельности за определенный временной интервал

SDI – индекс симпатического доминирования

PVI – индекс ритма

Список литературы

1. Tsaousi G.G., Logan S.W., Bilotta F. Postoperative Pain Control Following Craniotomy: A Systematic Review of Recent Clinical Literature // *Pain Practice*. John Wiley & Sons, Ltd, 2017. Т. 17, № 7. С. 968–981.
2. Имаев А.А. Лечение и профилактика острого послеоперационного болевого синдрома у пациентов после краниотомии/ А.А.Имаев., 2015. С. 1–100.
3. Лубнин А.Ю., Имаев А.А., Соленкова А.В. Проблема острой послеоперационной боли у нейрохирургических больных. Регионарная анестезия и лечение острой боли. 2016; 10(4): 282– 290. DOI: <http://dx.doi.org/10.18821/1993-6508-2016-10-4-282-290>.
4. Yaster M. Multimodal analgesia in children // *European Journal of Anaesthesiology* | EJA. 2010. Т. 27, № 10.
5. Shay J.E. и др. The postoperative management of pain from intracranial surgery in pediatric neurosurgical patients // *Paediatric Anaesthesia*. 2014. Т. 24, № 7.
6. Baeyer C.L., Spagrud L.J. Systematic review of observational (behavioral) measures of pain for children and adolescents aged 3 to 18 years // *Pain*. 2007. Т. 127, № 1–2.
7. Тарасова Н.Ю., Шмигельский А.В., Лубнин А.Ю., Куликов А.С. Количественный интраоперационный мониторинг аналгезии. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;3:27—36. <https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202003127>.
8. Vittinghoff M. и др. Postoperative pain management in children: Guidance from the pain committee of the European Society for Paediatric Anaesthesiology (ESPA Pain Management Ladder Initiative) // *Pediatric Anesthesia*. John Wiley & Sons, Ltd, 2018. Т. 28, № 6. С. 493–506.
9. Chou R. и др. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on

Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council // *J Pain*. Elsevier, 2016. Т. 17, № 2. С. 131–157.

10. Саввина И.А. Упреждающая анальгезия в комплексе многокомпонентной общей анестезии в детской нейрохирургии // *Анестезиология и реаниматология*. 2010. С. 4–6.
11. Саввина И.А. Особенности анестезиологического обеспечения в неонатально нейрохирургии (часть I) // *Тольяттинский мед.консилиум*. 2015. С. 43–56.
12. Саввина И.А. Особенности анестезиологического обеспечения в неонатальной нейрохирургии (часть II) // *Тольяттинский мед.консилиум*. 2015. Т. №03-04.
13. Xing F. и др. Postoperative analgesia for pediatric craniotomy patients: a randomized controlled trial // *BMC Anesthesiol*. 2019. Т. 19, № 1. С. 53.
14. Walker S.M. Biological and Neurodevelopmental Implications of Neonatal Pain // *Clin Perinatol*. 2013. Т. 40, № 3. С. 471–491.
15. Walker S.M. Pain after surgery in children: Clinical recommendations // *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2015. Т. 28, № 5.
16. Yvan G. и др. Codeine Intoxication Associated with Ultrarapid CYP2D6 Metabolism // *New England Journal of Medicine*. Massachusetts Medical Society, 2025. Т. 351, № 27. С. 2827–2831.
17. Hyun J.A. и др. Effect of preoperative skull block on pediatric moyamoya disease // *J Neurosurg Pediatr*. 2008. Т. 2, № 1.
18. Овечкин А.М., Баялиева А.Ж., Ежевская А.А., Еременко А.А., Заболотский Д.В., Заболотских И.Б., Карелов А.Е., Корячкин В.А., Спасова А.П., Хороненко В.Э., Уваров Д.Н., Ульрих Г.Э., Шадрин Р.В. Послеоперационное обезболивание. Клинические рекомендации. Вестник интенсивной терапии им. А.И. Салтанова. 2019;4:9–33.
19. Михельсон В.А. Профилактика и лечение болевого синдрома у новорожденных детей. // *Общая реаниматология*. 2007. Т. 3(6). С. 148–152.
20. Maxwell L.G. и др. Pain management following major intracranial surgery in pediatric patients: a prospective cohort study in three academic children's hospitals

- // Pediatric Anesthesia. John Wiley & Sons, Ltd, 2014. Т. 24, № 11. С. 1132–1140.
21. Gottschalk A. и др. Prospective evaluation of pain and analgesic use following major elective intracranial surgery // Journal of Neurosurgery JNS. American Association of Neurological Surgeons, 2007. Т. 106, № 2. С. 210–216.
 22. Morad A. и др. The Efficacy of Intravenous Patient-Controlled Analgesia After Intracranial Surgery of the Posterior Fossa: A Prospective, Randomized Controlled Trial // Anesth Analg. 2012. Т. 114, № 2.
 23. De Benedittis G. и др. Postoperative Pain in Neurosurgery: A Pilot Study in Brain Surgery // Neurosurgery. 1996. Т. 38, № 3.
 24. De Gray L.C., Matta B.F. Acute and chronic pain following craniotomy: a review // Anaesthesia. John Wiley & Sons, Ltd, 2005. Т. 60, № 7. С. 693–704.
 25. Talke P.O., Gelb A.W. Postcraniotomy pain remains a real headache! // European Journal of Anaesthesiology | EJA. 2005. Т. 22, № 5.
 26. Sirilak Sukksompong. Pain after Major Craniotomy in a University Hospital: A Prospective Cohort Study // J Med Assoc Thai. 2016.
 27. Dilmen O.K. и др. Postoperative analgesia for supratentorial craniotomy // Clin Neurol Neurosurg. 2016. Т. 146. С. 90–95.
 28. Nemergut E.C. и др. Pain management after craniotomy // Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2007. Т. 21, № 4. С. 557–573.
 29. Hansen M.S. и др. Pain treatment after craniotomy: where is the (procedure-specific) evidence? A qualitative systematic review // European Journal of Anaesthesiology | EJA. 2011. Т. 28, № 12.
 30. Kulikov A. и др. Preoperative Versus Postoperative Scalp Block Combined With Incision Line Infiltration for Pain Control After Supratentorial Craniotomy // Clin J Pain. 2021. Т. 37, № 3.
 31. Taddio A. и др. Effect of neonatal circumcision on pain responses during vaccination in boys // The Lancet. 1995. Т. 345, № 8945.
 32. Абузарова Г.Р. Невзорова Д.В., Кумирова Э.В., и др. Обезболивание взрослых и детей при оказании медицинской помощи. Методические рекомендации. Москва 2016. – 96 с.

33. Lowery C.L. и др. Neurodevelopmental Changes of Fetal Pain // *Semin Perinatol.* 2007. Т. 31, № 5. С. 275–282.
34. Lee S.J. и др. Fetal Pain A Systematic Multidisciplinary Review of the Evidence // *JAMA.* 2005. Т. 294, № 8. С. 947–954.
35. Goksan S. и др. fMRI reveals neural activity overlap between adult and infant pain // *Elife* / под ред. Culham J.C. eLife Sciences Publications, Ltd, 2015. Т. 4. С. e06356.
36. Азовский Д.К., Александрович Ю.С., Ваняркина А., Васильев В.В., и др. Рекомендации по послеоперационному обезболиванию у детей – 43 с., [Электронный ресурс].
37. Anand K. J. S., Pain in Neonates and Infants: Pain Research and Clinical Management Series (Volume 10) (Pain Research and Clinical Management, Volume 10). Elsevier, 2007. Т. 10.
38. Диордиев А.В., Айзенберг В.Л. Острая и хроническая боль у невербальных детей с неврологической патологией. Возможности диагностики и лечения. Обзор литературы. Вестник интенсивной терапии имени А.И. Салтанова. 2019;1:36–44.
39. Lee P.L. и др. Hospital-Based Management of Acute Asthmatic Exacerbation: An Assessment of Physicians' Behavior in Taiwan // *Journal of Asthma.* Taylor & Francis, 2001. Т. 38, № 7. С. 575–583.
40. Alexandra B., Kolia M., Dominique P. Pain Assessment in Newborns, Infants, and Children // *Pediatr Ann.* SLACK Incorporated, 2017. Т. 46, № 10. С. e387–e395.
41. Ульрих Г.Э. Послеоперационное обезбоживание у детей. Какие стандарты нам использовать? // *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2015. С. 40–45.
42. Stinson J.N. и др. Systematic review of the psychometric properties, interpretability and feasibility of self-report pain intensity measures for use in clinical trials in children and adolescents // *Pain.* 2006. Т. 125, № 1.
43. Grunau R.E. и др. Bedside application of the Neonatal Facial Coding System in pain assessment of premature infants // *Pain.* 1998. Т. 76, № 3.

44. Malviya S. и др. The revised FLACC observational pain tool: Improved reliability and validity for pain assessment in children with cognitive impairment // *Paediatric Anaesthesia*. 2006. Т. 16, № 3.
45. Garra G. и др. Validation of the Wong-Baker FACES pain rating scale in pediatric emergency department patients // *Academic Emergency Medicine*. 2010. Т. 17, № 1.
46. Santos С.М.Т. и др. Options to manage postcraniotomy acute pain in neurosurgery: no protocol available // *British Journal of Neurosurgery*. 2021. Т. 35, № 1.
47. Shin Y.S. и др. A randomised controlled trial of the effects of cryotherapy on pain, eyelid oedema and facial ecchymosis after craniotomy // *J Clin Nurs*. 2009. Т. 18, № 21.
48. Blanshard H.J. и др. Awake craniotomy for removal of intracranial tumor: Considerations for early discharge // *Anesth Analg*. 2001. Т. 92, № 1.
49. Gottschalk A., Yaster M. The perioperative management of pain from intracranial surgery // *Neurocritical Care*. 2009. Т. 10, № 3.
50. Bauer D.F. и др. Safety and utility of scheduled nonnarcotic analgesic medications in children undergoing craniotomy for brain tumor // *Neurosurgery*. 2010. Т. 67, № 2.
51. Teo J.H., Palmer G.M., Davidson A.J. Post-craniotomy pain in a paediatric population // *Anaesth Intensive Care*. 2011. Т. 39, № 1.
52. Bronco A. и др. Incidence of pain after craniotomy in children // *Paediatr Anaesth*. 2014. Т. 24, № 7.
53. Chiaretti A. и др. Preemptive analgesia with tramadol and fentanyl in pediatric neurosurgery // *Child's Nervous System*. 2000. Т. 16, № 2.
54. Warren D.T. и др. Safety and efficacy of continuous morphine infusions following pediatric cranial surgery in a surgical ward setting // *Child's Nervous System*. 2010. Т. 26, № 11.
55. Dean L., Kane M. Tramadol Therapy and CYP2D6 Genotype // *Medical Genetics Summaries*. 2021.
56. Crews K.R. и др. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium

- Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy // *Clinical Pharmacology and Therapeutics*. 2021. Т. 110, № 4.
57. Royal Dutch Pharmacists Association (KNMP). Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG). Pharmacogenetic Guidelines [Электронный ресурс] // april 2021.
58. Park S. и др. Risk Factors for Respiratory Depression Associated with Tramadol Based on the Global Pharmacovigilance Database (VigiBase) // *Pharmaceuticals*. 2024. Т. 17, № 2.
59. Rodieux F. и др. When the safe alternative is not that safe: Tramadol prescribing in children // *Frontiers in Pharmacology*. 2018. Т. 9, № MAR.
60. Yoo O. и др. A randomised controlled trial of a novel tramadol chewable tablet: pharmacokinetics and tolerability in children // *Anaesthesia*. 2022. Т. 77, № 4.
61. Caré W. и др. Exposure to immediate-release tramadol in children 6 years and under—a nationwide French poison control center study // *Clin Toxicol*. 2022. Т. 60, № 6.
62. Ivani G., De Negri P. Techniques of continuous or intermittent analgesia // *Anaesthesia and Intensive Care in Neonates and Children* / под ред. Salvo I., Vidyasagar D. Milano: Springer Milan, 1999. С. 151–159.
63. Lesko S.M., Mitchell A.A. An Assessment of the Safety of Pediatric Ibuprofen: A Practitioner-Based Randomized Clinical Trial // *JAMA*. 1995. Т. 273, № 12. С. 929–933.
64. Студеникин В.М. Ибупрофен и его применение в педиатрии и детской неврологии // *Вопр. практ. педиатрии*. 2010. С. 140–144.
65. Martino M., Chiarugi A. Recent Advances in Pediatric Use of Oral Paracetamol in Fever and Pain Management // *Pain and Therapy*. 2015. Т. 4, № 2.
66. Anderson B.J. Paracetamol (Acetaminophen): Mechanisms of action // *Paediatric Anaesthesia*. 2008. Т. 18, № 10.
67. Zuppa A.F. и др. Safety and Population Pharmacokinetic Analysis of Intravenous Acetaminophen in Neonates, Infants, Children, and Adolescents With Pain or Fever // *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*. 2011. Т. 16, № 4.
68. Allegaert K. и др. The paracetamol concentration-effect relation in neonates //

- Paediatr Anaesth. 2013. Т. 23, № 1.
69. Allegaert K., Palmer G.M., Anderson B.J. The pharmacokinetics of intravenous paracetamol in neonates: Size matters most // Arch Dis Child. 2011. Т. 96, № 6.
 70. Bertolini A. и др. Paracetamol: New vistas of an old drug // CNS Drug Reviews. 2006. Т. 12, № 3–4.
 71. Birmingham P.K. и др. Initial and subsequent dosing of rectal acetaminophen in children: A 24-hour pharmacokinetic study of new dose recommendations // Anesthesiology. 2001. Т. 94, № 3.
 72. Birmingham P.K. и др. Twenty-four-hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: An old drug with new recommendations // Anesthesiology. 1997. Т. 87, № 2.
 73. Lavonas E.J., Reynolds K.M., Dart R.C. Therapeutic acetaminophen is not associated with liver injury in children: A systematic review // Pediatrics. 2010. Т. 126, № 6.
 74. Lopez A.M., Hendrickson R.G. Toxin-induced hepatic injury // Emergency Medicine Clinics of North America. 2014. Т. 32, № 1.
 75. Taylor C.P. Mechanisms of analgesia by gabapentin and pregabalin - Calcium channel $\alpha 2\text{-}\delta$ [$\text{Cav}\alpha 2\text{-}\delta$] ligands // Pain. 2009. Т. 142, № 1–2.
 76. Ho K.Y., Gan T.J., Habib A.S. Gabapentin and postoperative pain - a systematic review of randomized controlled trials // Pain. 2006. Т. 126, № 1–3.
 77. White P.F. Multimodal analgesia: Its role in preventing postoperative pain // Current Opinion in Investigational Drugs. 2008. Т. 9, № 1.
 78. Kong V.K.F., Irwin M.G. Gabapentin: A multimodal perioperative drug? // British Journal of Anaesthesia. 2007. Т. 99, № 6.
 79. Paul J.E. и др. Gabapentin does not improve multimodal analgesia outcomes for total knee arthroplasty: A randomized controlled trial // Canadian Journal of Anesthesia. 2013. Т. 60, № 5.
 80. Rusy L.M. и др. Gabapentin use in pediatric spinal fusion patients: A randomized, double-blind, controlled trial // Anesth Analg. 2010. Т. 110, № 5.
 81. Савва Н.Н. и др. Клинические рекомендации по фармакотерапии

персистирующей боли у детей и подростков // Ассоциация профессиональных участников хосписной помощи Российское общество детских онкологов Объединение детских анестезиологов и реаниматологов Национальное общество детских гематологов онкологов России. 2016.

82. Schwenk E.S. и др. Consensus Guidelines on the Use of Intravenous Ketamine Infusions for Acute Pain Management From the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, the American Academy of Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists // *Reg Anesth Pain Med*. 2018. Т. 43, № 5.
83. Green S.M. и др. Clinical practice guideline for emergency department ketamine dissociative sedation: 2011 update // *Ann Emerg Med*. 2011. Т. 57, № 5.
84. Masaracchia M.M. и др. Subanesthetic ketamine infusions for the management of pediatric pain in non-critical care settings: An observational analysis // *Acta Anaesthesiol Scand*. 2019. Т. 63, № 9.
85. Reich D.L., Silvey G. Ketamine: an update on the first twenty-five years of clinical experience // *Canadian Journal of Anaesthesia*. 1989. Т. 36, № 2.
86. White P.F., Way W.L., Trevor A.J. Ketamine - Its pharmacology and therapeutic uses // *Anesthesiology*. 1982. Т. 56, № 2.
87. Langston W.T. Effect of Ondansetron on the Incidence of Vomiting Associated With Ketamine Sedation in Children: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial // *Ann Emerg Med*. 2008. Т. 52, № 1.
88. Green S.M. Predictors of adverse events with intramuscular ketamine sedation in children // *Ann Emerg Med*. Elsevier, 2000. Т. 35, № 1. С. 35–42.
89. Grunwell J.R. и др. Procedural Sedation Outside of the Operating Room Using Ketamine in 22,645 Children: A Report from the Pediatric Sedation Research Consortium // *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016. Т. 17, № 12.
90. Tsui B.C.H. и др. Adjunct continuous intravenous ketamine infusion for postoperative pain relief following posterior spinal instrumentation for correction of scoliosis: A case report // *Paediatr Anaesth*. 2007. Т. 17, № 4.
91. Овечкин А.М. Дексаметазон и послеоперационная анальгезия. // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2018. Т. 12 (3): 148–154.

92. Meng J., Li L. The efficiency and safety of dexamethasone for pain control in total joint arthroplasty // *Medicine*. 2017. Т. 96, № 24.
93. Sotgiu M.L. Different time-courses of i.v. lidocaine effect on ganglionic and spinal units in neuropathic rats // *Neuroreport*. 1994. Т. 5, № 8.
94. Van Der Wal S.E.I. The in vitro mechanisms and in vivo efficacy of intravenous lidocaine on the neuroinflammatory response in acute and chronic pain // *European Journal of Pain (United Kingdom)*. 2016. Т. 20, № 5.
95. Tanelian D.L., MacIver M.B. Analgesic concentrations of lidocaine suppress tonic A-delta and C fiber discharges produced by acute injury // *Anesthesiology*. 1991. Т. 74, № 5.
96. Gronwald C. The inhibitory potency of local anesthetics on NMDA receptor signalling depends on their structural features // *Eur J Pharmacol*. 2011. Т. 674, № 1.
97. Weibel S. Efficacy and safety of intravenous lidocaine for postoperative analgesia and recovery after surgery: A systematic review with trial sequential analysis // *British Journal of Anaesthesia*. 2016. Т. 116, № 6.
98. Batko I. Lidocaine as an element of multimodal analgesic therapy in major spine surgical procedures in children: a prospective, randomized, double-blind study // *Pharmacological Reports*. 2020. Т. 72, № 3.
99. Chen Y. Scalp block for postoperative pain after craniotomy: A meta-analysis of randomized control trials // *Frontiers in Surgery*. 2022. Т. 9.
100. Ian Smith. *Day Care Anaesthesia*. 1st изд. / под ред. Ian Smith. 2000. 97–126 с.
101. Guilfoyle M.R. и др. Regional scalp block for postcraniotomy analgesia: A systematic review and meta-analysis // *Anesthesia and Analgesia*. 2013. Т. 116, № 5.
102. Van Backer J.T. и др. Preemptive Analgesia Decreases Pain Following Anorectal Surgery // *Dis Colon Rectum*. 2018. Т. 61, № 7.
103. Dahl J.B., Kehlet H. Preventive analgesia // *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011. Т. 24, № 3.
104. Carella M. и др. Influence of Levobupivacaine Regional Scalp Block on

- Hemodynamic Stability, Intra- and Postoperative Opioid Consumption in Supratentorial Craniotomies: A Randomized Controlled Trial // *Anesth Analg.* 2021. Т. 132, № 2.
105. Granry J.C. и др. The analgesic efficacy of an injectable prodrug of acetaminophen in children after orthopaedic surgery // *Paediatr Anaesth.* 1997. Т. 7, № 6.
106. Morton N.S. Ropivacaine in children // *British Journal of Anaesthesia.* 2000. Т. 85, № 3.
107. Ivani G. и др. Ropivacaine in paediatric surgery: Preliminary results // *Paediatr Anaesth.* 1998. Т. 8, № 2.
108. Dobereiner E.F. и др. Evidence-based clinical update: Which local anesthetic drug for pediatric caudal block provides optimal efficacy with the fewest side effects? // *Canadian Journal of Anesthesia.* 2010. Т. 57, № 12.
109. Jöhr M. Regional anaesthesia in neonates, infants and children // *European Journal of Anaesthesiology.* 2015. Т. 32, № 5.
110. Suresh S. и др. The European society of regional anaesthesia and pain therapy/American society of regional anesthesia and pain medicine recommendations on local anesthetics and adjuvants dosage in pediatric regional anesthesia // *Reg Anesth Pain Med.* 2018. Т. 43, № 2.
111. Lee H.M., Sanders G.M. Caudal ropivacaine and ketamine for postoperative analgesia in children // *Anaesthesia.* 2000. Т. 55, № 8.
112. Cercueil E. и др. Postoperative analgesia for craniosynostosis reconstruction: Scalp nerve block or local anesthetic infiltration? // *Paediatric Anaesthesia.* 2018. Т. 28, № 5.
113. Wren A. и др. Multidisciplinary Pain Management for Pediatric Patients with Acute and Chronic Pain: A Foundational Treatment Approach When Prescribing Opioids // *Children.* 2019. Т. 6, № 2.
114. Odell S., Logan D.E. Pediatric pain management: The multidisciplinary approach // *Journal of Pain Research.* 2013. Т. 6.
115. Gritsenko K. и др. Multimodal therapy in perioperative analgesia // *Best Practice and Research: Clinical Anaesthesiology.* 2014. Т. 28, № 1.

116. Brooks M.R., Golianu B. Perioperative management in children with chronic pain // *Paediatric Anaesthesia*. 2016. Т. 26, № 8.
117. Van Der Heijden M.J.E. и др. The effects of perioperative music interventions in pediatric surgery: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One*. 2015. Т. 10, № 8.
118. Lim L. и др. Comparison of the Effects of Sufentanil and Fentanyl in Intravenous Patient-Controlled Analgesia after Pediatric Moyamoya Surgery: A Retrospective Study // *Pediatr Neurosurg*. 2020. Т. 55, № 1.
119. De Alencar A.J.C. и др. Efficacy of tramadol versus fentanyl for postoperative analgesia in neonates // *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2012. Т. 97, № 1.
120. Murphy J.D. и др. Comparison of the postoperative analgesic efficacy of intravenous patient-controlled analgesia with tramadol to intravenous patient-controlled analgesia with opioids // *J Opioid Manag*. 2010. Т. 6, № 2.
121. Sabeti F. и др. Health Care Providers' Experiences of the Non-Pharmacological Pain and Anxiety Management and Its Barriers in the Pediatric Intensive Care Units // *J Pediatr Nurs*. 2021. Т. 60.
122. Kim K., Jeong J.H., Choi E.K. Non-pharmacological interventions for delirium in the pediatric population: a systematic review with narrative synthesis // *BMC Pediatr*. 2024. Т. 24, № 1.
123. Taralov Z.Z., Terziyski K. V., Kostianev S.S. Heart Rate Variability as a Method for Assessment of the Autonomic Nervous System and the Adaptations to Different Physiological and Pathological Conditions // *Folia medica*. 2015. Т. 57, № 3–4.
124. Jeanne M. и др. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: Effects of nociception and analgesia // *Auton Neurosci*. 2009. Т. 147, № 1–2.
125. De Jonckheere J. и др. Physiological Signal Processing for Individualized Antinociception Management During General Anesthesia: a Review // *Yearbook of medical informatics*. 2015. Т. 10, № 1.
126. Gruenewald M. и др. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia // *Br J Anaesth*. 2013. Т. 110, № 6.

127. Jeanne M. и др. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery // *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2012. Т. 26, № 4.
128. Huiku M. и др. Assessment of surgical stress during general anaesthesia // *Br J Anaesth*. 2007. Т. 98, № 4.
129. Chen X. и др. Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: A pilot study // *Anesthesiology*. 2010. Т. 112, № 5.
130. Yang Y. La и др. Postoperative pain assessment indices based on photoplethysmography waveform analysis // *Front Physiol*. 2018. Т. 9, № AUG.
131. Monitoring the Nociception Level Intraoperatively - An Initial Experiences // *Journal of Anesthesia & Intensive Care Medicine*. 2018. Т. 7, № 2.
132. Ben-Israel N. и др. Monitoring the nociception level: A multi-parameter approach // *J Clin Monit Comput*. 2013. Т. 27, № 6.
133. Bollag L. и др. The nociception level index (NOL) response to intubation and incision in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) with and without thoracic epidural analgesia. A pilot study. . // *F1000Res*. 2018. Т. 7.
134. Stockle P.A. и др. Validation of the PMD100 and its nol index to detect nociception at different infusion regimen of remifentanil in patients under general anesthesia // *Minerva Anesthesiologica*. 2018. Т. 84, № 10.
135. Jakuscheit A. и др. Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain: A prospective observational study // *European Journal of Anaesthesiology*. 2017. Т. 34, № 5.
136. Constant I. и др. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: A more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables // *Br J Anaesth*. 2006. Т. 96, № 5.
137. Storm H. и др. Nociceptive stimuli responses at different levels of general anaesthesia and genetic variability // *Acta Anaesthesiol Scand*. 2013. Т. 57, № 1.

138. Ledowski T. и др. Monitoring of intra-operative nociception: Skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels // *Anaesthesia*. 2010. Т. 65, № 10.
139. Pop-Jordanova N., Pop-Jordanov J. Electrodermal Activity and Stress Assessment // *Prilozi*. 2020. Т. 41, № 2.
140. Amin R., Faghih R.T. Physiological characterization of electrodermal activity enables scalable near real-time autonomic nervous system activation inference // *PLoS Comput Biol*. 2022. Т. 18, № 7.
141. Куликов А.С., Тере В.А., Имаев А.А., Лубнин А.Ю. Регионарная анестезия скальпа – базовый анальгетический компонент анестезии при проведении супратенториальной краниотомии // *Регионарная анестезия и лечение острой боли*. 2021. Т. 15. № 2. С. 119–126. DOI: <http://doi.org/10.17816/1993-6508-2021-15-2-119-126142>. Маневич А.З. *Нейроанестезиология.*/ Москва: Медицина, 1977. 120–129 с.
143. Pinosky M.L. и др. The effect of bupivacaine skull block on the hemodynamic response to craniotomy // *Anesth Analg*. 1996. Т. 83, № 6.
144. Osborn I., Sebeo J. «Scalp block» during craniotomy: A classic technique revisited // *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2010. Т. 22, № 3.
145. Festa R. и др. The scalp block for postoperative pain control in craniosynostosis surgery: a case control study // *Child’s Nervous System*. 2020. Т. 36, № 12.
146. Sunder R.A., Bhatt R. *Regional Anesthesia for Neurosurgery in Children* // *Fundamentals of Pediatric Neuroanesthesia*. 2021.
147. Ning L. и др. Effect of scalp nerve block with ropivacaine on postoperative pain in pediatric patients undergoing craniotomy: A randomized controlled trial // *Front Med (Lausanne)*. 2022. Т. 9.
148. Xiong W. и др. Postoperative analgesia of scalp nerve block with ropivacaine in pediatric craniotomy patients: a protocol for a prospective, randomized, placebo-controlled, double-blinded trial // *Trials*. 2020. Т. 21, № 1.
149. Liguori G.A. Complications of Regional Anesthesia: Nerve Injury and Peripheral Neural Blockade // *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2004. Т. 16, № 1.

150. Schaller В. и др. The trigemino-cardiac reflex: An update of the current knowledge // *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2009. Т. 21, № 3.
151. Mortada Н. и др. The management of perioperative pain in craniosynostosis repair: a systematic literature review of the current practices and guidelines for the future // *Maxillofacial Plastic and Reconstructive Surgery*. 2022. Т. 44, № 1.
152. Kattail D. и др. Pain Management for Nonsyndromic Craniosynostosis: Adequate Analgesia in a Pediatric Cohort? // *Journal of Craniofacial Surgery*. 2018. Т. 29, № 5.
153. Hughes С. и др. Anesthesia for surgery related to craniosynostosis: A review. Part 2 // *Paediatric Anaesthesia*. 2013. Т. 23, № 1.
154. Thomas К. и др. Anesthesia for surgery related to craniosynostosis: A review. Part 1 // *Paediatric Anaesthesia*. 2012. Т. 22, № 11.
155. Brown S. и др. Postoperative pain management following craniosynostosis repair: Current practices and future directions // *Journal of Craniofacial Surgery*. 2019. Т. 30, № 3.