

Овечкин А.М.

Хронический послеоперационный болевой синдром – подводный камень современной хирургии

ГБОУ ВПО «Первый московский государственный медицинский университет
им. И.М. Сеченова» МЗ РФ, 119991, Москва

Данная обзорная работа посвящена проблеме хронической послеоперационной боли. В настоящее время от хронической послеоперационной боли страдает каждый пятый пациент, перенесший плановое или экстренное хирургическое вмешательство. Представлены данные по эпидемиологии хронических болевых синдромов после различных операций, критерии диагностики, патофизиологические механизмы трансформации острой послеоперационной боли в хроническую. Подробно представлены факторы риска формирования хронической послеоперационной боли, наиболее значимыми из которых являются наличие боли до операции, травматичность самого хирургического вмешательства, интенсивность острой боли в раннем послеоперационном периоде. Обсуждаются современные методы профилактики хронической послеоперационной боли. Наиболее перспективными препаратами превентивного действия являются габапентиноиды и кетамин в субанестетических дозах. Важнейшая роль в профилактике принадлежит регионарной анестезии и анальгезии. Представлена роль мультимодального подхода к периоперационному обезболиванию.

Ключевые слова: хроническая послеоперационная боль; регионарная анестезия; регионарная анальгезия; мультимодальный подход; периоперационное обезбоживание.

Для цитирования: Овечкин А.М. Хронический послеоперационный болевой синдром – подводный камень современной хирургии. *Регионарная анестезия и лечение острой боли.* 2016; 10 (1): 5–18. DOI: 10.18821/1993-6508-2016-10-1-5-18

Для корреспонденции: Овечкин Алексей Михайлович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой анестезиологии и реаниматологии Первого московского государственного медицинского университета им. И.М. Сеченова, e-mail: ovehkin_alexei@mail.ru

Ovehkin A.M.

CHRONIC POSTOPERATIVE PAIN – «A PITFALL» OF MODERN SURGERY

I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, 119991, Moscow, Russia

The overview is devoted to the problem of chronic postoperative pain. At the moment every fifth patient undergone elective or emergency surgery suffers from chronic postoperative pain. The paper presents current data on epidemiology of chronic pain syndrome following different operations, as well as diagnostic criteria and pathophysiological mechanisms of transformation of acute postoperative pain into chronic pain syndrome. Risk factors responsible of formation of chronic postoperative pain are described in details, among which the most valuable are presence of pain before surgery, trauma of the surgery, intensity of pain in early postoperative period. The article discusses modern methods of prophylaxis of chronic postoperative pain. The most perspective drugs for preventive action include gabapentinoids and ketamine in subanesthetic doses. The main role in prophylaxis belongs to regional anesthesia and analgesia. The role of multimodal approach to perioperative analgesia is presented in the work as well.

Keywords: chronic postoperative pain; regional anesthesia; regional analgesia; multimodal approach; perioperative analgesia.

For citation: Ovehkin A.M. Chronic postoperative pain syndrome – «a pitfall» of modern surgery. *Regionarnaya anesteziya i lechenie ostroy boli (Regional Anesthesia and Acute Pain Management)* 2016; 10 (1): 5–18. (In Russ.). DOI: 10.18821/1993-6508-2016-10-1-5-18

For correspondence: Alexei Ovehkin, MD, PhD, DSc, professor, Head of the Department of anesthesiology and resuscitation, I.M.Sechenov First Moscow State Medical University, e-mail: ovehkin_alexei@mail.ru

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Funding. The study had no sponsorship.

Received 26 December 2015

Accepted 20 January 2016

Хроническую боль называют «скрытой эпидемией» нашего времени [1]. Хронический послеоперационный болевой синдром (ХПБС) занимает значительную нишу в общей структуре хронической боли. Исследование, выполненное в Великобритании и включившее 5000 пациентов, обратившихся в клиники лечения боли, показало, что причиной обращения чаще всего являлись дегенеративные заболевания позвоночника и суставов (34,2%), а

вторую по величине группу пациентов (22,5%) составили страдающие от хронических послеоперационных болевых синдромов [2].

Исследование, завершённое в Норвегии в 2012 г., показало, что доля ХПБС еще выше и составляет 33% в структуре всех хронических болевых синдромов [3]. Можно сказать, что масштабность рассматриваемой проблемы пока до конца не осознана. За последние 20 лет мы достигли

значительных успехов в борьбе с острой послеоперационной болью, в основном, за счет внедрения принципов превентивной (предупреждающей) анальгезии. Однако практически никакого продвижения не наблюдается на фронте борьбы с хронической послеоперационной болью.

Первая статья, посвященная проблеме ХПБС, была опубликована I. Crombie с соавт. в 1998 г. С тех пор проблема ХПБС с каждым годом вырисовывается все более отчетливо. Можно утверждать, что в настоящее время каждый пятый пациент, перенесший плановое или экстренное хирургическое вмешательство, испытывает после операции боли хронического характера.

ОПРЕДЕЛЕНИЕ ХПБС И КРИТЕРИИ ДИАГНОСТИКИ

Хроническая послеоперационная боль – это боль, развившаяся после перенесенного хирургического вмешательства и существующая не менее трех месяцев, при условии исключения прочих причин боли (хроническое воспаление, ишемия, прогрессирующее новообразование и т.п.).

Критерии диагностики ХПБС впервые были предложены в 1999 г. W. Macrae и H. Davies [4], уточнены и детализированы W. Macrae в 2001 г. [5].

Некоторые дополнения были предложены H. Kehlet с соавт. в 2010 и 2012 гг., в основном они касаются временных аспектов диагностики ХПБС, а также хронической боли, обусловленной установкой медицинских имплантов [6, 7]. Если в первоначальном варианте временным критерием хронического характера боли являлись 2 мес с момента перенесенной операции, то в более поздней редакции этот период определен как 3–6 мес. Аргументация представлена следующим образом: 3 мес – это этап, когда можно адекватно оценить функциональные результаты перенесенного хирургического вмешательства и исключить прочие причины боли (неустраненные функциональные расстройства, воспаление тканей и т.д.); 6 мес – период оптимального изучения характеристик полностью сформировавшегося ХПБС.

H. Kehlet с соавт. был предложен еще один важный критерий: «... хроническая боль может быть непосредственным продолжением острого послеоперационного болевого синдрома или же развиться после определенного бессимптомного периода». Авторы данного дополнения ссылаются на результаты ряда исследований. В частности, 52 пациента из 736, перенесших операции по поводу паховой грыжи, испытывали болевые ощущения спустя 5 лет после операции, в то же время только 12 из

них жаловались на боль через 6 мес после грыжесечения [8]. Таким образом, у 69% пациентов формированию ХПБС предшествовал достаточно длительный латентный период. Аналогичная тенденция прослеживалась в исследовании, выполненном у 2411 пациенток, оперированных по поводу рака молочной железы [9]. Объяснением подобному феномену, во-первых, является отсроченное появление симптомов нейропатической боли после первичного повреждения нерва, что можно проследить на примере иных нейрогенных болевых синдромов, таких как каузалгия, постгерпетическая невралгия и т.д. Во-вторых, есть мнение, что причиной отсроченной боли может быть постепенное смещение импланта, например сетки, использованной при пластике паховой грыжи.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ ХПБС

Эпидемиологические данные о частоте ХПБС после различных хирургических вмешательств весьма вариabельны (табл. 1). Понятно, что приведенные в таблице цифры достаточно приближительны, тем не менее они обрисовывают масштаб проблемы. Если ориентироваться на лучший вариант (наименьшую частоту ХПБС из указанных для каждой операции), то в среднем в год в Великобритании фиксируется 41000 пациентов с ХПБС, в США – 394 000. Если же исходить из худших предположений, то этот показатель составит 103 000 и 1 500 000 соответственно.

В работе, опубликованной в Британском медицинском журнале в 2008 г., указывается, что хроническая боль является наиболее серьезным и стойким осложнением операций по поводу паховой грыжи, значительно более частым, чем, например, рецидив грыжи [11].

ХПБС является достаточно распространенным осложнением мастэктомии, его частота варьирует в пределах 20–68% [12, 13].

Торакальные операции, включающие в себя как открытые вмешательства из торакотомного доступа, так и видеоассистированные торакоскопические операции (ВАТС), относятся к вмешательствам повышенного риска в отношении развития ХПБС. Данные о частоте ХПБС в торакальной хирургии разнятся и, по сведениям различных авторов, варьируют в пределах 14–83% [14–18]. ХПБС в торакальной хирургии часто (в 22–66% случаев) включает в себя нейропатический компонент [15, 16, 18]. ХПБС у пациентов данного профиля ассоциируется со значительным ухудшением функций жизненно важных органов и систем (прежде всего дыхательной), снижением качества жизни и даже увеличением частоты летальных исходов [19].

Таблица 1. Частота ХПБС при различных хирургических вмешательствах, выполненных в Великобритании и США [10]

Вид хирургического вмешательства	Кол-во операций, выполненных в Великобритании в 2005–2006 гг.	Кол-во операций, выполненных в США в 1994 г.	Частота ХПБС (%)
Всего	7 125 000	22 629 000	-
Мастэктомия	18 000	131 000	20–50
Кесарево сечение	139 000	858 000	6
Ампутация конечности	15 000	132 000	50–85
Кардиохирургия	29 000	501 000	30–55
Герниопластика	75 000	689 000	5–35
Холецистэктомия	51 000	667 000	5–50
Эндопротезирование тазобедренного сустава	61 000	*	12
Торакотомия	*	660 000	5–65

* Нет данных.

Достаточно высока частота ХПБС и после различных кардиохирургических вмешательств, в разных исследованиях она составляет от 11 до 56% [20–22]. При этом от 2 до 10% пациентов оценивают эту боль как интенсивную, инвалидизирующую. Количество пациентов, испытывающих хроническую боль, убывает с течением времени, прошедшего после операции. Это хорошо проиллюстрировано в работе М. Choiniere с соавт. [23]. По их данным, частота ХПБС, через 3 мес после кардиохирургических операций составлявшая 40,1%, к 6 мес снижалась практически вдвое (22,1%), через 1 год составляла лишь 16,5%, а к 24 мес останавливалась на цифре 9,5%.

Хронические болевые ощущения после кардиохирургических вмешательств не ограничиваются только областью стернотомной раны, они могут локализоваться и на голени (в месте забора аутовенозного трансплантата). Предоперационная боль (как ангинозного, так и неангинозного характера) рассматривается как фактор риска ХПБС в кардиохирургии.

По данным А. Johansen с соавт., около 12% пациентов с ХПБС через 3 года после перенесенной операции испытывают боли средней интенсивности, а около 7% – высокой интенсивности [3].

В целом, интенсивный ХПБС отмечается у 2–10% пациентов, перенесших хирургические вмешательства. В Великобритании в год фиксируется около 140 000 пациентов с инвалидизирующей стойкой послеоперационной болью [24]. Треть всех пациентов с ХПБС отмечает подавленное настроение, нарушения сна и снижение качества жизни в целом [25].

Немаловажным является и экономический аспект ХПБС. В США экономические потери,

обусловленные хроническими болевыми синдромами, соответствуют аналогичному показателю для сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и рака [26]. Существенная доля этих расходов принадлежит ХПБС. Годовая сумма прямых и косвенных затрат в расчете на одного пациента составляет около 41 000 долларов [26]. Учитывая, что в мире ежегодно выполняется более 230 миллионов хирургических операций и, зная примерную частоту ХПБС для каждого вмешательства, легко представить себе, что годовая стоимость ХПБС составляет сотни миллиардов долларов.

ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ХПБС. МЕХАНИЗМЫ ТРАНСФОРМАЦИИ ОСТРОЙ БОЛИ В ХРОНИЧЕСКУЮ

Прогрессия острой боли в хроническую предполагает изменение нормальных механизмов ноцицепции. Острая боль не является следствием исключительно локального повреждения тканей, вызывающего резкое увеличение активности периферических ноцицепторов с повышением их чувствительности к внешним стимулам (первичная гипералгезия). Во многом ее основой являются изменения структур ЦНС, существенно расширяющие зону повышенной болевой чувствительности вокруг операционной раны (вторичная гипералгезия).

Как известно, острая послеоперационная боль включает в себя соматический, висцеральный, нейропатический и воспалительный компоненты. Непосредственное механическое повреждение и воспалительная реакция травмированных тканей активируют ноцицепторы. Ноцицептивные стимулы трансформируются в электрические

импульсы, которые передаются из зоны повреждения в спинной мозг по первичным афферентным А-дельта- и С-волокам. Нейроны первичных афферентов образуют синапсы с нейронами вторичных афферентов в задних рогах спинного мозга (ЗРСМ) и через них передают стимулы в супраспинальные структуры. Основные восходящие пути ноцицепции составляют спинно-таламический и спинно-ретикулярный тракты. Они дают множественные проекции в кору и прочие высшие центры.

Воспалительный компонент боли формируется за счет действия медиаторов воспаления (цитокин, брадикинин и простагландинов), обильно выделяемых клетками воспаления в зоне повреждения. В ответ на действие медиаторов возникает обратимая пластичность ноцицепторов. В частности, снижаются пороги их активации в зоне повреждения (периферическая сенситизация формирующая первичную гипералгезию). ЦНС также демонстрирует пластичность в ответ на болевую стимуляцию. При продолжающейся ноцицептивной стимуляции повышается возбудимость нейронов ЗРСМ, что рассматривается как центральная сенситизация. С центральной сенситизацией связаны такие феномены, как «взвинчивание» активности нейронов ЗРСМ, долговременная потенциация и вторичная гипералгезия.

«Взвинчивание» развивается за счет повторной активации С-волокон, а также действия глутамата на NMDA-рецепторы. В норме каналы NMDA-рецепторов блокированы ионами Mg^{2+} . При ноцицептивной стимуляции магнийвый блок удаляется, за счет этого усиливаются ответы нейронов 2-го порядка на стимуляцию. Этот механизм объясняет способность антагонистов NMDA-рецепторов (кетамин) ослаблять или полностью предотвращать «взвинчивание». Длительность ответов нейронов 2-го порядка может превышать длительность начальных стимулов. Этот феномен известен как долговременная потенциация, он способствует формированию вторичной гипералгезии. Снижение болевых порогов за пределами воспалительной реакции тканей (вторичная гипералгезия) возникает за счет активации нейронов 2-го порядка ЗРСМ. Таким образом, боль является отражением центральной нейрональной пластичности. Вторичная гипералгезия, в свою очередь, является фундаментом формирования ХПБС. Большинство анальгетиков, традиционно назначаемых в раннем послеоперационном периоде, практически не оказывает влияния на процесс формирования вторичной гипералгезии.

Повреждение нервных волокон также играет роль в механизмах ХПБС. Интенсивная

ноцицептивная стимуляция из зоны повреждения формирует эктопическую активность в центральных аксонах первичных афферентов, а также в близлежащих к ним нейронах ЗРСМ, в том числе за счет образования коллатеральных связей. В процессе регенерации поврежденных во время операции нейронов вновь образующиеся аксональные отростки генерируют активность, которая становится максимально выраженной при образовании нейром. Спонтанные эктопические разряды поврежденных волокон и близлежащих к ним неповрежденных волокон способствуют появлению спонтанной боли. Усиленный ноцицептивный вход в ЗРСМ способствует центральной сенситизации. Потеря тормозных интернейронов ЗРСМ приводит к растормаживанию больпроводящих путей и облегчению передачи ноцицептивной информации.

Быстрому формированию центральной сенситизации способствуют: обширная хирургическая травма, неадекватная анестезия во время операции и неадекватная аналгезия в раннем послеоперационном периоде, инфекция хирургической раны, массивное повреждение нервных стволов с последующим образованием невром и возникновением эктопической нейрональной активности.

ФАКТОРЫ РИСКА

Первый осмотр пациента анестезиологом, помимо всего прочего, должен включать оценку риска формирования ХПБС. Выявление пациентов группы высокого риска является основанием для выбора оптимальной тактики анестезиологического обеспечения данного пациента во время операции и в раннем послеоперационном периоде.

Все факторы риска можно разделить на 2 группы: 1) связанные с самим пациентом (генотип, сопутствующие заболевания, отношение к лечению и др.); 2) медицинские факторы (вид хирургического вмешательства, метод анестезии, способ послеоперационного обезболивания, его адекватность и др.). По временному признаку обычно выделяют пред-, интра- и послеоперационные факторы риска (табл. 2).

Демографические факторы

Вероятность формирования ХПБС снижается с возрастом. Показано, что частота постмастэктомического болевого синдрома в группе старше 70 лет составляет 26%, в группе 50–69 лет – 40%, в группе 30–49 лет – 65% [27]. Вероятно, это связано с тем, что у пациентов молодого возраста

Таблица 2. Факторы риска трансформации острой боли в хроническую

Демографические факторы и психоэмоциональное состояние	Женский пол Молодой возраст Предоперационная тревожность, страх Предоперационная депрессия
Предоперационные	Наличие боли любой локализации, особенно средней и высокой интенсивности
Интраоперационные	Особенности хирургического вмешательства (торакотомия, стернотомия, мастэктомия, ампутация крупного сегмента конечности) Длительность > 3 ч и расширенный объем операции Особенности доступа (открытые операции или эндоскопические) Интраоперационное повреждение нервных стволов Электродиатермия Использование тех или иных препаратов для общей анестезии (ингаляционные анестетики)
Послеоперационные	Интенсивная некупируемая боль Высокие дозы опиоидных анальгетиков Повторные хирургические вмешательства в той же области Лучевая и химиотерапия Инфекционные осложнения Компартмент-синдром

наблюдается более злокачественное течение онкологического процесса, выше частота рецидивов, хуже прогноз. В другом исследовании авторы установили, что с увеличением возраста на 1 год вероятность ХПБС после операций по поводу рака молочной железы снижается на 5% [28]. Близкие данные были получены и в отношении частоты ХПБС после герниопластики.

Психосоциальные факторы

Проанализировав результаты 12 исследований, М. Munafo и J. Stevenson пришли к выводу, что уровень предоперационной тревожности оказывает прямое влияние на интенсивность острой послеоперационной боли [29]. Известно, что угнетенное настроение, депрессия сочетаются с нарушениями диффузного ноцицептивного тормозного контроля (эндогенного подавления боли).

В другом исследовании изучали влияние соматических и психологических факторов на отдаленные неблагоприятные результаты хирургического лечения [30]. Страх перед предстоящей операцией ассоциировался с повышением интенсивности послеоперационной боли, замедленной функциональной реабилитацией и снижением качества жизни на протяжении 6 мес.

В целом, предоперационная тревожность, страх перед предстоящим хирургическим вмешательством повышают послеоперационную потребность в анальгетиках, а также вероятность возникновения ХПБС [31, 32].

Генетические факторы

В экспериментальных условиях были получены данные, свидетельствующие о том, что генетические факторы влияют на возникновение (или отсутствие) болевого синдрома у животных после повреждения нерва. В ряде клинических исследований было показано, что несколько синдромов можно рассматривать в качестве маркеров риска развития ХПБС. К ним относят: фибромиалгический синдром, мигрень, синдром раздраженного кишечника, синдром Рейно [30, 33]. Наличие головных болей, болей в плечевом суставе, пояснице, согласно данным еще одного исследования, повышало риск формирования ХПБС после гистерэктомии [34].

Предоперационные факторы

Фактором риска является любая предоперационная боль, как связанная с областью предстоящего хирургического вмешательства, так и не связанная (например, боль в пояснице). Интенсивный предоперационный болевой синдром способствует резкому повышению интенсивности острой боли в раннем послеоперационном периоде, что в свою очередь повышает вероятность трансформации боли в хроническую форму.

Показано, что наличие предоперационной боли является фактором риска ХПБС после герниопластики [35, 36]. Частота постторакотомического болевого синдрома составляла 48% у пациентов, принимавших наркотические анальгетики

до операции и только 5% среди тех, кому анальгетики не требовались [37]. В исследовании L. Nikolajsen с соавт. было выявлено, что наличие предампутационной боли повышало риск формирования фантомно-болевого синдрома и боли в культе сразу после ампутации, а также через 3 мес после нее [38]. Показано, что купирование болевого синдрома перед ампутацией снижает риск ХПБС, вне зависимости от того, было оно достигнуто за счет нейроаксиальной анальгезии или посредством в/в введения опиоидных анальгетиков [39].

Интраоперационные факторы

Хотя обширность хирургического вмешательства не находится в прямой корреляционной зависимости с риском возникновения хронической боли, тип операции и особенности ее выполнения все же оказывают влияние на частоту ХПБС. В обзорной работе 2013 г. S. Haroutiunian с соавт. выделяют 5 наиболее частых по риску ХПБС локализаций [18]: операции на грудной клетке (35%), на молочной железе (31%), тотальное эндопротезирование крупных суставов (20%), забор гребня подвздошной кости в качестве аутотрансплантата (19%).

При операциях на молочной железе вероятность ХПБС зависит от особенностей вмешательства. Так, после мастэктомии с одновременной реконструкцией груди, предусматривающей использование импланта, данный показатель составляет около 53%, без реконструкции – 31%. Герниопластика с использованием лапароскопической техники характеризуется более низкой частотой ХПБС, в сравнении с открытым доступом [40]. Открытая холецистэктомия сопровождается более частым формированием ХПБС, чем лапароскопическая [41]. Хотя имеются и прямопротивоположные данные, о чем пойдет речь дальше.

Противоречивые мнения сложились о влиянии причины хирургического вмешательства на частоту ХПБС. В частности, установили, что данный показатель выше среди перенесших торакотомию по поводу рака пищевода, в сравнении с пациентами, оперированными по поводу злокачественных новообразований легких [42], однако в других работах данное наблюдение не нашло подтверждения [43, 44].

В работе M. Peters с соавт. были отмечены большая частота ХПБС и ухудшение результатов хирургического лечения в целом при операциях длительностью >3 ч [30]. В экспериментальных исследованиях было показано, что электродиагностика

сопряжена с более высоким риском развития ХПБС, чем лазерная коагуляция [45].

Повреждение нервов

К операциям группы риска традиционно относят хирургические вмешательства, сопряженные со значительным повреждением нервных стволов (торакотомии, стернотомии, мастэктомии, ампутации крупных сегментов конечности, подмышечные лимфаденэктомии, паховые грыжесечения). Повреждение нервов во время операции может быть нанесено не только хирургическим скальпелем. Необходимо учитывать такие повреждающие факторы, как компрессия нервных стволов, растягивание, ишемия, воспаление окружающих тканей.

В то же время в ряде исследований связь повреждения нервов с риском ХПБС не подтверждается. В частности, проводили нейрофизиологическое тестирование нервов до операции и сразу после ушивания грудной клетки у пациентов, перенесших торакотомии [46]. Наличие постторакотомического болевого синдрома оценивали через 6 нед и 3 мес. Авторы не выявили связи между степенью повреждения нервов во время торакотомии и частотой ХПБС через 3 мес.

В ряде исследований изучали влияние повреждения межреберно-брахиального нерва при мастэктомии с лимфаденэктомией на вероятность развития постмастэктомического болевого синдрома. Большинство из них не подтвердило значения сохранности этого нерва для профилактики ХПБС [47, 48].

Очевидно, повреждение нерва все-таки оказывает влияние на развитие ХПБС, однако, механизмы его возникновения имеют более сложный комплексный характер. Возникает парадоксальная ситуация: мы пытаемся разработать стратегию предупреждения ХПБС, но при этом механизмы, лежащие в его основе, нам не до конца понятны.

Нет, например, объяснения тому факту, что у одного пациента после операции возникает хроническая боль, а у другого, перенесшего аналогичное вмешательство, выполненное тем же хирургом, с использованием того же метода анестезии, – не возникает. Ситуация усугубляется еще и тем обстоятельством, что объем и травматичность хирургического вмешательства далеко не всегда являются предикторами ХПБС. Здесь уместно привести цитату из аналитической работы B. Brandsborg с соавт.: «В некоторых исследованиях показано, что операция сама по себе является значительным фактором риска формирования хронической боли. Это справедливо не только для

Таблица 3. Предикторы, позволяющие рассчитать индекс риска ХПБС [62]

Факторы	Баллы
Наличие психоэмоциональных перегрузок в течение 6 мес до операции	1
Наличие болевых ощущений в части тела, соответствующей локализации предстоящей операции	1
Наличие болевых ощущений в частях тела, отдаленных от зоны предстоящей операции	1
Наличие 2 или более признаков стресса (нарушения сна, эмоциональное истощение, ощущение страха, головокружение, тахикардия, тремор, прием седативных или снотворных препаратов)	1
Интенсивность боли >5 баллов по 10-балльной шкале в течение 1–5 сут после операции	1
Расчет риска ХПБС: 0 баллов – 12%, 1 балл – 30%, 2 балла – 37%, 3 балла – 68%, 4 балла – 82%, 5 баллов – 71%	

высокотравматичных операций, таких как ампутация или торакотомия, но и для операций малой травматичности» [34].

Анестетики

Оказывает ли влияние на острую послеоперационную боль и вероятность формирования ХПБС выбор препаратов для общей анестезии? В ряде клинических исследований показано, что интенсивность острой послеоперационной боли ниже после тотальной в/в анестезии на основе пропофола, в сравнении с общей анестезией, проведенной с использованием ингаляционных анестетиков [49–51]. Другие авторы отрицают подобную зависимость [52]. Очень мало исследований, посвященных влиянию в/в и ингаляционных анестетиков на развитие ХПБС. Вышеупомянутые J. Song с соавт., не обнаружив позитивного влияния пропофола на острую послеоперационную боль, в то же время отметили значительное снижение частоты возникновения хронической боли после торакотомии, выполненной в условиях общей анестезии с использованием пропофола [52].

Был выполнен сравнительный анализ влияния пропофола и севофлюрана на интенсивность острой боли и вероятность формирования ХПБС у пациенток, перенесших открытую абдоминальную гистерэктомию [53]. В группе севофлюрана была достоверно выше интенсивность острой боли в течение первых 4 ч после операции как в покое, так и при движении. В группе пропофола, помимо снижения интенсивности острой боли в первые часы, была отмечена меньшая частота возникновения ХПБС через 1 и 3 мес после хирургического вмешательства, а также его меньшая интенсивность, в сравнении с группой, в которой использовался ингаляционный анестетик.

При оценке влияния метода общей анестезии на послеоперационную боль рассматриваются различные механизмы. Полагают, что ингаляционные анестетики способны оказывать гиперальгезивный

эффект, опосредованный через центральную адренергическую и холинергическую передачу [54, 55]. Пропофол обладает проноцицептивными свойствами за счет активации рецепторных потенциал-зависимых ионных каналов, но при применении в седативных дозах характеризуется определенным анальгетическим эффектом [56]. Пропофол также оказывает прямое тормозное действие на нейроны ЗРСМ, играющие значительную роль в передаче сенсорной информации [57]. Вероятно, необходимо учитывать и модулирующее влияние пропофола на синтез ряда медиаторов воспаления [58]. Как известно, воспаление играет существенную роль в механизмах формирования ХПБС. Кроме того, активация микроглии также связана с формированием ХПБС. Пропофол способен модулировать микроглиальные клеточные ответы [59].

Послеоперационные факторы риска

К ним относят интенсивную некупированную боль в раннем послеоперационном периоде. Во многих исследованиях подтверждена корреляционная связь между интенсивностью острой послеоперационной боли и риском возникновения ХПБС. Впервые эта зависимость была выявлена в торакальной хирургии [43]. Позднее это наблюдение было подтверждено J. Richardson с соавторами в 1994 г., они же установили, что регионарная анестезия снижает частоту ХПБС после торакотомии [42]. Изучая факторы риска ХПБС, J. Katz с соавт. вообще пришли к выводу, что интенсивная боль в раннем послеоперационном периоде является единственным достоверным фактором, способствующим хронизации боли [60].

К послеоперационным факторам риска также относят высокую потребность в опиоидных анальгетиках (когда длительность их назначения превышает 7 сут), повторные операции в той же зоне. Лучевая и химиотерапия также являются факторами риска, в частности, после операций по поводу рака молочной железы [61].

Таблица 4. Меры, предупреждающие трансформацию острой боли в хроническую

До операции	Информирование пациента об особенностях предстоящей операции, течения послеоперационного периода и предполагаемых методах обезболивания Психомедикаментозная коррекция тревожно-депрессивных состояний По возможности избегать выполнения плановых операций у пациентов, имеющих те или иные болевые синдромы, при наличии боли, связанной с основным заболеванием, стремиться выполнять хирургические вмешательства в «холодном» периоде
Во время операции	Выбрать минимально травматичный доступ, по возможности ограничить длительность операции Использовать мультимодальную анестезию, обязательно в сочетании с афферентной блокадой
После операции	Проводить адекватную пролонгированную анальгезию На регулярной основе оценивать интенсивность боли по ВАШ Выявить наличие нейропатического компонента болевого синдрома и, при необходимости, назначить соответствующую терапию. Рассматривать антиконвульсанты (габапентин и прегабалин) как адъюванты первой линии
При выписке	Обеспечить анальгетиками на первое время после выписки, осуществлять патронаж пациента

Наиболее значимые из перечисленных факторов риска рассматриваются в качестве предикторов развития ХПБС. На основе их анализа можно рассчитать индекс риска ХПБС для конкретного пациента. В таблице 3 представлен алгоритм для расчета индекса риска ХПБС.

ПРОФИЛАКТИКА ХПБС

Все профилактические мероприятия могут быть разделены на первичные (по возможности избежать хирургического вмешательства, модифицировать хирургическую технику на менее травматичную), вторичные (интенсивное обезболивание в периоперационном периоде) и третичные (надлежащее лечение уже развившегося ХПБС). Наиболее перспективными представляются вторичные мероприятия (табл. 4).

Хирургическая тактика

Если придерживаться хронологической последовательности, первый шаг к профилактике ХПБС предоставляется хирургам. W. Masrae в обзорной работе «Хроническая послеоперационная боль: 10 лет спустя», опубликованной в *British Journal of Anaesthesia* в 2008 г. и приуроченной к 10-летию выхода в свет первой публикации, посвященной данной проблеме, подчеркивает, что единственным 100-процентным фактором риска ХПБС является само хирургическое вмешательство [10]. В связи с этим автор полагает, что самый надежный способ снижения частоты ХПБС – уменьшение количества операций, и ставит вопрос: а все ли хирургические вмешательства необходимы с медицинской точки зрения?

В качестве ответа приводятся данные о частоте хронической боли в пластической хирургии. В частности, частота ХПБС после операций по увеличению груди, согласно данным исследования, выполненного в Норвегии, составляет около 13% [63]. По мнению M. Wallace с соавт., частота ХПБС после операций на молочной железе может составлять от 21 до 50%, в зависимости от их типа [64]. Так, после косметической редукционной маммопластики этот показатель достигает 22%.

W. Masrae подчеркивает, что реклама клиник пластической хирургии не содержит упоминаний о хроническом болевом синдроме как возможном осложнении пластических операций на молочных железах. В то же время пациенткам, желающим увеличить грудь при помощи пластической операции, целесообразно предоставить информацию о том, что вероятность возникновения и сохранения в течение ближайших 3 лет хронического послеоперационного болевого синдрома составляет около 40% [65]. В 10% случаев боль будет иметь среднеинтенсивный и высокоинтенсивный характер, а 6% будут сожалеть о своем решении подвергнуться данному хирургическому вмешательству.

При выполнении любых хирургических вмешательств следует минимизировать повреждение тканей, в особенности нервных стволов, избегать тракций, растягивания тканей, избыточного давления на них в ходе операции. Должен быть избран минимально травматичный доступ (лапароскопический), до минимума сокращена длительность операции. Минимально инвазивные операции, вероятно, снижают риск ХПБС, как показано, например, в крупном рандомизированном контролируемом исследовании, продемонстрировавшем 60%-ное снижение частоты ХПБС

при лапароскопической герниопластике в сравнении с открытыми операциями по поводу паховой грыжи [36].

В то же время лапароскопический доступ не является гарантией предупреждения ХПБС. Так, в достаточно объемном исследовании, включившем 523 пациента, перенесших лапароскопические операции по поводу паховой грыжи, ХПБС развился в 72 случаях (13,8%) [66]. В ряде исследований не было выявлено различий по частоте ХПБС между открытой и лапароскопической группами герниопластики [67], а D. Wright с соавт. даже обнаружили более высокую частоту генитофemorального синдрома после лапароскопических операций, в сравнении с открытыми [35].

Фармакологическая стратегия

Целью периоперационной фармакотерапии являются предупреждение и подавление центральной сенситизации для снижения интенсивности острой боли и профилактики ее хронизации. Под превентивным анальгетическим эффектом мы понимаем снижение интенсивности боли и потребности в анальгетиках по времени, превышающее время действия используемого препарата не менее чем на 5,5 периода его полувыведения. В этом случае можно утверждать, что наблюдаемый эффект является не просто анальгетическим, а именно превентивным. В настоящее время рассматривается целесообразность использования таких препаратов, как антиконвульсанты габапентин и прегабалин, антагонист NMDA-рецепторов кетамин, НПВС, блокаторы Na^+ -каналов.

Габапентиноиды

Продемонстрированы анальгетические и опиоидсберегающие свойства габапентина при различных хирургических вмешательствах [68, 69]. Габапентин и прегабалин снижают интенсивность динамической боли (связанной с движением), что способствует восстановлению послеоперационной функциональной активности. Существуют убедительные данные, что габапентин препятствует формированию ХПБС [70].

Прегабалин снижает периоперационную потребность в опиоидах в тех случаях, когда нейропатический компонент боли преобладает над воспалительным [71]. Двухнедельное периоперационное назначение прегабалина в дозах от 50 до 150 мг снижало частоту нейропатической боли после эндопротезирования коленного сустава через 3 и 6 мес после операции с 9 и 5% соответственно до нуля [72].

В диссертационном исследовании Л.А. Собченко длительное (до 6 мес) послеоперационное назначение

габапентина в дозах от 300 до 1200 мг/сут позволило предотвратить развитие фантомно-болевого синдрома у 100% пациентов, перенесших ампутации нижней конечности по поводу онкопатологии [73].

В то же время назначение 150 мг прегабалина за 2 ч до индукции анестезии, а также по 75 мг 2 раза в сут в течение 2 сут послеоперационного периода не влияло на частоту ХПБС спустя 3 мес после АКШ, в сравнении с плацебо [74].

Наиболее полное на сегодняшний день представление о превентивном эффекте габапентиноидов дает метаанализ Н. Clarke с соавт., включивший 11 исследований, посвященных изучению эффективности габапентина или прегабалина, назначенных с целью профилактики ХПБС [75]. Восемь из них посвящены оценке эффекта габапентина. Пять из восьми исследований оценивали роль однократной предоперационной (за 1–2 ч) дозы габапентина, которая варьировала от 600 до 1200 мг. В 3 оставшихся работах предоперационному назначению препарата сопутствовало его назначение в суточной дозе 300–1200 мг в течение 8–10 сут. В 4 исследованиях (50%) выявлено позитивное влияние габапентина на частоту ХПБС, в том числе во всех 3, в которых предоперационная доза составляла 1200 мг. Очевидно, более высокие дозы характеризуются большим терапевтическим эффектом (биодоступность габапентина вариабельна в пределах 35–90%), однако увеличение дозы увеличивает риск повышенной сонливости, являющейся побочным эффектом.

В 3 работах изучали прегабалин и во всех случаях отметили позитивный эффект, аналогичный габапентину. Биодоступность прегабалина составляет >90%, что позволяет рассматривать его в качестве более перспективного препарата для профилактики ХПБС.

Механизм действия габапентина и прегабалина обусловлен подавлением активности пресинаптических потенциал-зависимых Ca^{2+} -каналов за счет связывания препаратов с альфа-2-субъединицами этих каналов в активированных нейронах. Кроме того, габапентин препятствует высвобождению глутамата, возбуждающей аминокислоты, которая активирует NMDA-рецепторы. Одновременно он угнетает активность потенциал-зависимых Na^+ -каналов, при этом активируя K^+ -калиевые потенциал-зависимые каналы. Длительно поддерживаемая в плазме концентрация габапентина увеличивает амплитуду ГАМК-ергического торможения, играющего существенную роль в механизмах антиноцицепции.

Отсутствие единой стандартизированной дозы габапентина и прегабалина затрудняет

сравнение результатов различных исследований. Гетерогенность групп по видам хирургических вмешательств – еще одна причина вариабельности трактовки результатов. Можно предположить, что эффективность этих препаратов выше при ХПБС с выраженным нейропатическим компонентом, в частности, после операций на позвоночнике, суставах, грудной клетке, ампутаций конечностей.

Кетамин

В контролируемом рандомизированном исследовании, включившем 154 пациента, перенесших тотальное эндопротезирование тазобедренного сустава, была показана способность субанестетических доз кетамина не только снижать потребность в анальгетиках в раннем послеоперационном периоде, но и уменьшать количество пациентов, испытывающих болевые ощущения в покое на 180-й день после операции (8% в группе кетамина и 21% в группе плацебо) [76].

В Кохрейновский обзор L. Chapparro с соавт. были включены 14 исследований, посвященных влиянию кетамина на развитие ХПБС [77]. В большинстве работ нагрузочная болюсная доза кетамина составляла от 0,15 до 1 мг/кг, с последующей в/в инфузией. Суммарная доза кетамина не достигала 1 мг/кг в 6 исследованиях, составляла 1–2 мг/кг в 4 исследованиях, в оставшихся превышала 2 мг/кг. В тех работах, где длительность инфузии кетамина превышала 24 ч, было отмечено достоверное снижение частоты ХПБС через 3 мес после операции, в сравнении с плацебо. Наиболее убедительные данные были получены на этапе 6 мес, даже у пациентов, получавших кетамин <24 ч. В целом ХПБС развился у 55 из 285 пациентов (19,3%), которым вводился кетамин, и у 79 из 231 пациента (34,2%), получавших плацебо.

В том же обзоре оценивали влияние прочих препаратов на развитие ХПБС (всего 26 контролируемых рандомизированных исследований, посвященных оценке превентивного назначения габапентина *per os* (10 исследований), прегабалина *per os* (5 исследований), НПВС (3 исследования), стероидных препаратов в/в (3 исследования), блокаторов NMDA-рецепторов *per os* (3 исследования), мексилетина *per os* (2 исследования). Авторы пришли к заключению, что достоверное влияние на снижение частоты ХПБС из всех изученных препаратов оказывал лишь кетамин.

Таким образом, данные литературы подтверждают целесообразность использования субанестетических доз кетамина с целью предотвращения формирования ХПБС.

НПВС и селективные ингибиторы ЦОГ-2

Как известно, из двух изоформ циклооксигеназы именно ЦОГ-2 ответственна за воспаление и боль. Как селективные ингибиторы ЦОГ-2, так и неселективные НПВС подавляют формирование вторичной гипералгезии и препятствуют развитию центральной сенситизации. Однако в настоящее время нет ни одного метаанализа, посвященного изучению роли НПВС в профилактике ХПБС. Клинические исследования данной тематики гетерогенны по изучаемым препаратам и результатам. В трех проспективных исследованиях эффекта НПВС (в моновиде) не было выявлено превентивного влияния этих препаратов на частоту и выраженность ХПБС.

Внутривенное введение лидокаина

Лидокаин обладает несколькими свойствами, которые позволяют рассматривать его в качестве средства профилактики ХПБС: а) способностью блокировать натриевые каналы клеточной мембраны нейронов; б) системным противовоспалительным эффектом; в) антигиперальгезивным эффектом.

В исследовании A. Terkawi с соавт., пациентки, которым предстояла мастэктомия, до индукции общей анестезии получали в/в болюс лидокаина до 1,5 мг/кг (максимум 150 мг, т.е. пациенткам весом 100 кг и более вводили фиксированную дозу 150 мг) [78]. После введения болюса осуществляли непрерывную инфузию со скоростью 2 мг/кг/ч (максимальная доза за час не более 200 мг). Пациентки группы сравнения получали аналогичный объем физраствора. Инфузию продолжали в течение 2 ч после операции. Общая анестезия проводилась на основе севофлюрана, фентанила (не более 5 мкг/кг).

Через 6 мес после мастэктомии болевой синдром отметили 12 пациенток из 61 (20%). При этом в группе лидокаина – 4 (12%), в группе сравнения – 8 (30%). Использование имплантов (установленных субмускулярно) и сопутствующая лучевая терапия повышали частоту ХПБС. Интересно отметить, что инфузия лидокаина не оказывала влияния на интенсивность острой послеоперационной боли, а также потребность в опиоидных анальгетиках.

Аналогичные данные были получены в небольшом по объему исследовании, в котором частота ХПБС через 3 мес после мастэктомии составляла 11% в группе лидокаина и 47% в группе плацебо [79].

Как известно, повреждение нервов влечет за собой увеличение количества Na⁺-каналов и формирование эктопических нейрональных разрядов, что определяет один из механизмов формирования ХПБС. Анальгетическое действие МА

обусловлено подавлением абнормальной электрической активности натриевых каналов по ходу поврежденных нейронов, включающее клеточные механизмы, в частности, угнетение связанных с G-белками трансмембранных рецепторов и NMDA-рецепторов.

Помимо способности блокировать Na⁺-каналы мембран нейронов, лидокаин, как и прочие местные анестетики, обладает противовоспалительными свойствами. В частности, он блокирует аккумуляцию нейтрофилов в зоне повреждения и снижает высвобождение медиаторов воспаления. Лидокаин оказывает антигиперальгезивное влияние как на периферическом, так и на центральном уровне. Полагают, что низкие дозы лидокаина (2 мг/кг/ч) уменьшают выраженность центральной гиперальгезии за счет центрального действия препарата. Инфузия лидокаина до хирургического разреза ограничивает поток ноцицептивных стимулов от поврежденных нервных волокон, препятствуя, таким образом, формированию вторичной гиперальгезии.

Регионарная анестезия и аналгезия

Центральные (нейроаксиальные), а также периферические блокады рассматриваются в качестве стандартных компонентов анестезиологического обеспечения обширных хирургических вмешательств. В многочисленных экспериментальных исследованиях подтверждено, что прерывание ноцицептивного входа из зоны повреждения в спинной мозг, как во время операции, так и в раннем послеоперационном периоде, снижает риск возникновения хронической боли. Однако экспериментальные данные не всегда можно экстраполировать в клиническую практику. В эксперименте ноцицептивная стимуляция обычно кратковременна и ограничена одной конечностью, имеющей исключительно сегментарную соматическую иннервацию. В клинике же ноцицептивная стимуляция имеет длительный характер и охватывает обширный регион тела с комплексной иннервацией. Если боль прорывает «анальгетический барьер» хотя бы на короткое время, этого может оказаться достаточно для сенситизации структур ЦНС, что создает условия для формирования хронического болевого синдрома.

В ряде работ продемонстрирован превентивный эффект нейроаксиальной анестезии в отношении ХПБС. В частности, при гистерэктомии [34], кесаревом сечении [80], торакотомии [42, 81, 82].

Имеются свидетельства эффективности продолженной ЭА в отношении снижения частоты ХПБС после гемиколонэктомии [83], ампутации конечности [84]. Согласно нашим собственным данным,

ЭА, начатая за 24–48 ч до ампутации нижней конечности пациентам с критической ишемией, продолженная во время ампутации, а затем на протяжении 48–72 ч послеоперационного периода, существенно снижала частоту фантомно-болевого синдрома, в сравнении с пациентами, оперированными в условиях общей анестезии [85]. В частности, данный показатель на этапах оценки 7 дней, 2 мес и 6 мес в группе ЭА составлял 31,6; 10,5 и 0%, а в группе общей анестезии – 63,3; 53,3 и 46,7% соответственно.

В одном из более поздних исследований было показано, что ЭА, начатая за 48 ч до ампутации нижней конечности, и продолженная в течение 48 ч после нее, также достоверно снижала частоту и интенсивность фантомной боли через 6 мес после операции [86].

В то же время есть работы, которые подобно-го преимущества центральных блокад не выявили [87, 88].

Выполненный в 2012 г. Кохрейновский обзор (метаанализ 23 контролируемых рандомизированных исследований) показал, что послеоперационная ЭА снижает частоту развития ХПБС через 6 мес после торакотомии, а паравертебральная блокада – частоту постмастэктомического болевого синдрома через 5–6 мес после операции [89].

Менее убедительны данные в отношении превентивного эффекта периферических блокад. Так, в мультицентровом исследовании не удалось достичь снижения частоты ХПБС после мастэктомии при помощи инфильтрации операционной раны ропивакаином (этапы оценки 3, 6 и 12 мес после операции) [90]. В другом исследовании применение паравертебральной блокады с одновременной инфильтрацией раны местным анестетиком также не позволило снизить частоту болевого синдрома через 1 год после мастэктомии [91]. Согласно данным М. Karimakar с соавт., применение ПВБ не снижало частоту ХПБС после мастэктомии, но уменьшало интенсивность хронической боли [92].

Стратегия мультимодальной аналгезии

В современном представлении мультимодальная аналгезия должна включать в себя НПВС, селективные ингибиторы ЦОГ-2, парацетамол, габапентиноиды, кетамин, а также различные варианты регионарной аналгезии местными анестетиками. В идеале мультимодальная аналгезия должна проводиться на протяжении всего периода, пока существуют стимулы из зоны поврежденных тканей, сенситизирующие структуры ЦНС.

В исследовании А. Fassoulaki с соавт. изучали возможность предупреждения развития как

острого, так и хронического постмастэктомического болевого синдрома при помощи мультимодальной анальгезии, включающей 400 мг габапентина вечером накануне операции, а затем через каждые 6 ч до 8-х послеоперационных сут, а также нанесение крема EMLA вокруг операционной раны в течение 3 сут и орошение элементов плечевого сплетения в подмышечной области 10 мл 0,75% ропивакаина во время операции [93]. В группе мультимодальной анальгезии требуемые дозы анальгетиков в послеоперационном периоде были приблизительно в 2 раза ниже, чем в группе сравнения. Хронические болевые ощущения через 3 мес после операции отмечали в основной группе 46% пациенток после секторальной резекции железы и 44% после мастэктомии, в группе сравнения – 82 и 80% соответственно. Через 6 мес после операции средняя частота хронической боли в основной группе составляла 30%, в группе сравнения – 57%.

Создание «переходной» службы боли

В ряде зарубежных лечебных учреждений разработана и внедряется в клиническую практику новая мультимодальная программа, предусматривающая создание Переходной службы боли (ПСБ), в английском варианте – Transitional Pain Service (TPS). Основной задачей ПСБ является раннее выявление пациентов группы высокого риска развития ХПБС и своевременное назначение медикаментозного, психологического и прочих видов лечения с целью снижения опасности трансформации острой боли в хроническую.

К группе риска относят: 1) пациентов, имеющих в анамнезе (в т.ч. на момент обращения) хронические болевые синдромы; 2) пациентов, ранее злоупотреблявших наркотиками; 3) пациентов с психической патологией в анамнезе; 4) пациентов, ранее получавших опиоидные анальгетики по поводу хронической боли (в т.ч. на момент обращения); 5) пациентов, получающих заместительную терапию метадон или бупренорфином; 6) пациентов, нуждающихся в высоких дозах опиоидных анальгетиков в раннем послеоперационном периоде (>90 мг морфина в сут).

Пациенты группы риска ХПБС обычно выявляются при их первом обращении в клинику за хирургической помощью. Например, в Главном госпитале Торонто доля таких пациентов составляет 12,5% [94]. Кроме того, персонал службы лечения острой боли (Acute Pain Service) направляет в ПСБ пациентов со стойкой интенсивной острой послеоперационной болью, высокой потребностью в опиоидных анальгетиках, эмоциональным дистрессом и т.п.

Дополнительной задачей является применение «сквозной» тактики на госпитальном и амбулаторном этапах. После выписки пациент посещает амбулаторную клинику ПСБ, где получает детальный план лечения боли, в т.ч. этапную программу прекращения приема опиоидов. В амбулаторной клинике пациент ПСБ наблюдается от 6 нед до 3 мес после операции, а затем передается семейному врачу.

Факты, которые стоит запомнить:

- ХПБС развивается у каждого 5-го пациента, перенесшего плановое или экстренное хирургическое вмешательство.
- Факторы риска ХПБС связаны как с особенностями операции (травматичность, длительность), так и с индивидуальными особенностями пациента (возраст, психоэмоциональная лабильность, наличие боли до операции).
- В основе механизмов большинства ХПБС лежит первичное повреждение нервов.
- Использование различных вариантов регионарной анальгезии (преимущественно, нейрораксиальной) является способом профилактики большинства ХПБС.
- Среди препаратов системного действия для профилактики ХПБС наиболее высокий доказательный уровень имеют габапентин и кетамин (в субанестетических дозах).

Финансирование. Исследование не имело спонсорской поддержки.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

References/ *Литература

1. Wall P., Jones M. Defeating Pain: The War Against a Silent Epidemic. New York, NY: Plenum Press; 1991.
2. Crombie I., Davies H., Macrae W. Cut and thrust: antecedent surgery and trauma among patients attending a chronic pain clinic. *Pain*. 1998; 76: 167–171.
3. Johansen A., Romundstad L., Nielsen C., Schirmer H., Stubhaug A. Persistent postsurgical pain in a general population: prevalence and predictors in the Tromsø study. *Pain*. 2012; 153: 1390–1396.
4. Macrae W., Davies H. Chronic postsurgical pain. In: Crombie I., Linton S., Von Korff M., LeResche eds. *Epidemiology of Pain*. Seattle: IASP Press. 1999; 125–142.
5. Macrae W. Chronic pain after surgery. *Br.J.Anaesth*. 2001; 87: 88–98.
6. Kehlet H., Macrae W., Stubhaug A. Persistent postoperative pain pathogenic mechanisms and preventive strategies. In: Mogil J ed. *Pain. 2010. An Updated Review: Refresher Course Syllabus*. Seattle: IASP Press. 2010; 3–12.
7. Kehlet H., Edwards R., Buvanendran A. Persistent postoperative pain: pathogenic mechanisms and preventive strategies. In: Tracey I ed. *Pain. 2012. Refresher Courses*. 14th World Congress of Pain. Seattle: IASP Press. 2012; 133–146.
8. Reinhold W., Nehls J., Eggert A. Nerve management and chronic pain after open inguinal hernia repair: a prospective two phase study. *Ann.Surg*. 2011; 254: 163–168.
9. Gartner R., Jensen M., Nielsen J., Ewertz M., Kroman N., Kehlet H. Prevalence of and Factors Associated With Persistent Pain Following Breast Cancer Surgery. *JAMA*. 2009; 302: 1985–1992.

10. Macrae W. Chronic post-surgical pain: 10 years on. *Br.J.Anæsth.* 2008; 101: 77–86.
11. Jenkins J., O'Dwyer P. Inguinal hernias. *BMJ.* 2008; 336: 269–272.
12. Kehlet H., Jensen T., Woolf C. Persistent postsurgical pain: Risk factors and prevention. *Lancet.* 2006; 367: 1618–1625.
13. Bruce J., Thornton A., Powell R., Johnston M., Wells M., Heys S., Thompson A., Cairns Smith W., Chambers W., Scott N. Recovery Study Group. Psychological, surgical, and sociodemographic predictors of pain outcomes after breast cancer surgery: A population-based cohort study. *Pain.* 2014; 155: 232–243.
14. Steegers M., Snik D., Verhagen A., van der Drift M., Wilder-Smith O. Only half of the chronic pain after thoracic surgery shows a neuropathic component. *J Pain.* 2008; 9: 955–961.
15. Searle R., Simpson M., Simpson K., Milton R., Bennett M. Can chronic neuropathic pain following thoracic surgery be predicted during the postoperative period? *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009; 9: 999–1002.
16. Guastella V., Mick G., Soriano C., Vallet L. A prospective study of neuropathic pain induced by thoracotomy: incidence, clinical description, and diagnosis. *Pain.* 2011; 152: 74–81.
17. Buchheit T., Pyati S. Prevention of chronic pain after surgical nerve injury: amputation and thoracotomy. *Surg. Clin. North Am.* 2012; 92: 393–407.
18. Haroutiunian S., Nikolajsen L., Finnerup N., Jensen T. The neuropathic component in persistent postsurgical pain: a systematic literature review. *Pain.* 2013; 154: 95–102.
19. Salati M., Brunelli A., Xiume F., Refai M., Sabbatini A. Quality of life in the elderly after major lung resection for lung cancer. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009; 8: 79–83.
20. Eisenberg E., Pultorak Y., Pud D., Bar-El Y. Prevalence and characteristics of post coronary artery bypass graft surgery pain (PCP). *Pain.* 2001; 92: 11–17.
21. Taillefer M.-C., Carrier M., Belisle S., Levesque S. Prevalence, characteristics, and predictors of chronic nonanginal postoperative pain after a cardiac operation: a cross-sectional study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006; 131: 1274–1280.
22. Lahtinen P., Kokki H., Hynynen M. Pain after cardiac surgery: a prospective cohort study of 1-year incidence and intensity. *Anesthesiology.* 2006; 105: 794–800.
23. Choiniere M., Watt-Watson J., Victor J., Baskett R., Bussieres J. Prevalence of and risk factors for persistent postoperative nonanginal pain after cardiac surgery: a 2-year prospective multicentre study. *CMAJ.* 2014; doi:10.1503/cmaj.131012.
24. Werner M., Kongsgaard U. Defining persistent post-surgical pain: is an update required? *Br.J.Anæsth.* 2014; 113: 1–4.
25. Van Den Kerkhof E., Hopman W., Reitsma M et al. Chronic pain, healthcare utilization, and quality of life following gastrointestinal surgery. *Can J Anesth.* 2012; 59: 670–680.
26. Gaskin D., Richard P. The economic costs of pain in the United States. *J Pain.* 2012; 13: 715–724.
27. Smith W., Bourne D., Squair J., Phillips D., Chambers W. A retrospective cohort study of post mastectomy pain syndrome. *Pain.* 1999; 83: 91–95.
28. Poleshuck E., Katz J., Andrus C. Risk factors for chronic pain following breast cancer surgery: a prospective study. *J Pain.* 2006; 7: 626–634.
29. Munafo M., Stevenson J. Anxiety and surgical recovery. Reinterpreting the literature. *J Psychosom. Res.* 2001; 51: 589–596.
30. Peters M., Sommer M., de Rijke J. Somatic and psychologic predictors of long-term unfavorable outcome after surgical intervention. *Ann. Surg.* 2007; 245: 487–494.
31. Katz J., Buis T., Cohen L. Locked out and still knocking: predictors of excessive demands for postoperative intravenous patient-controlled analgesia. *Can. J. Anaesth.* 2008; 55: 88–99.
32. Sullivan M., Tanzer M., Stanish W., Fallaha M., Keefe F., Simmonds M. Psychological determinants of problematic outcomes following total knee arthroplasty. *Pain.* 2009; 143: 123–129.
33. Courtney C., Duffy K., Serpell M., O'Dwyer P. Outcome of patients with severe chronic pain following repair of groin hernia. *Br. J. Surg.* 2002; 89: 1310–1314.
34. Brandsborg B., Nikolajsen L., Hansen C., Kehlet H., Jensen T. Risk factors for chronic pain after hysterectomy: a nationwide questionnaire and database study. *Anesthesiology.* 2007; 106: 1003–1012.
35. Wright D., Paterson C., Scott N., Hair A., O'Dwyer P.J. Five-year follow-up of patients undergoing laparoscopic or open groin hernia repair: a randomized controlled trial. *Ann. Surg.* 2002; 235: 333–337.
36. Liem M., van Duyn E., van der Graaf Y., van Vroonhoven T. Recurrences after conventional anterior and laparoscopic inguinal hernia repair: a randomized comparison. *Ann. Surg.* 2003; 237: 136–141.
37. Keller S., Carp N., Levy M., Rosen S. Chronic post thoracotomy pain. *J. Cardiovasc. Surg.* 1994; 35: 161–164.
38. Nikolajsen L., Ilkjaer S., Kroner K., Christensen J., Jensen T. The influence of preamputation pain on postamputation stump and phantom pain. *Pain.* 1997; 72: 393–405.
39. Rathmell J., Kehlet H. Do we have the tools to prevent phantom limb pain? *Anesthesiology.* 2011; 114: 1021–1024.
40. Callesen T., Kehlet H. Postherniorrhaphy pain. *Anesthesiology* 1997; 87: 1219–1230.
41. Stiff G., Rhodes M., Kelly A., Telford K., Armstrong C., Rees B. Long-term pain: less common after laparoscopic than open cholecystectomy. *Br. J. Surg.* 1994; 81: 1368–1370.
42. Richardson J., Sabanathan S., Mearns A., Sides C., Goulden C. Post-thoracotomy neuralgia. *Pain. Clin.* 1994; 7: 87–97.
43. Kalso E., Perttunen K., Kaasinen S. Pain after thoracic surgery. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1992; 36: 96–100.
44. Perttunen K., Tasmuth T., Kalso E. Chronic pain after thoracic surgery: a follow-up study. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1999; 43: 563–567.
45. Zeltser R., Beilin B., Zaslansky R., Seltzer Z. Comparison of autotomy behavior induced in rats by various clinically used neurectomy methods. *Pain.* 2000; 89: 19–24.
46. Maguire M., Latter J., Mahajan R., Beggs F., Duffy J. A study exploring the role of intercostal nerve damage in chronic pain after thoracic surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2006; 29: 873–879.
47. Abdullah T., Iddon J., Barr L., Baildam A., Bundred N. Prospective randomized controlled trial of preservation of the intercostobrachial nerve during axillary node clearance for breast cancer. *Br. J. Surg.* 1998; 85: 1443–1445.
48. Salmon R., Ansquer Y., Asselain B. Preservation versus section of intercostal-brachial nerve (IBN) in axillary dissection for breast cancer – a prospective randomized trial. *Eur. J. Surg. Oncol.* 1998; 24: 158–161.
49. Cheng S., Yeh J., Flood P. Anesthesia matters: patients anesthetized with propofol have less postoperative pain than those anesthetized with isoflurane. *Anesth. Analg.* 2008; 106: 264–269.
50. Fassoulaki A., Melemani A., Paraskeva A., Siafaka I., Sarantopoulos C. Postoperative pain and analgesic requirements after anesthesia with sevoflurane, desflurane or propofol. *Anesth. Analg.* 2008; 107: 1715–1719.
51. Tan T., Bhinder R., Carey M., Briggs L. Day-surgery patients anesthetized with propofol have less postoperative pain than those anesthetized with sevoflurane. *Anesth. Analg.* 2010; 111: 83–85.
52. Song J., Shin J., Lee E., Choi D., Bang J., Chin J et al. Incidence of post-thoracotomy pain: a comparison between total intravenous anaesthesia and inhalation anaesthesia. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 41: 1078–1082.
53. Ogurlu M., Sarlt S., Kucuk M., Baki M. Comparison of the effect of propofol and sevoflurane anaesthesia on acute and chronic postoperative pain after hysterectomy. *Anaesth. Intensive Care.* 2014; 42: 365–370.
54. Zhang Y., Eger E., Dutton R., Sonner J. Inhaled anesthetics have hyperalgesic effects at 0.1 minimum alveolar anesthetic concentration. *Anesth. Analg.* 2000; 91: 462–466.
55. Rowley T., Daniel D., Flood P. The role of adrenergic and cholinergic transmission in volatile anesthetic-induced pain enhancement. *Anesth. Analg.* 2005; 100: 991–995.

56. Matta J., Cornett P., Miyares R., Abe K., Sahibzada N., Ahern G. General anesthetics activate a nociceptive ion channel to enhance pain and inflammation. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2008; 105: 8784–8789.
57. Sun Y., Li K., Chen J. Inhibitory effects of spinal propofol on the responses of spinal dorsal horn neurons in normal rats. *Sheng Li Xue Bao*. 2004; 56: 444–450.
58. Inada T., Ymanouchi Y., Jomura S., Sakamoto S. Effect of propofol and isoflurane anaesthesia on the immune response to surgery. *Anaesthesia*. 2004; 59: 954–959.
59. Hasaka M., Mori T., Matsuura T., Naranashi T. Effects of general anesthetics on PZ4 receptors in a mouse microglial cell line. *Neuroreport*. 2012; 23: 601–605.
60. Katz J., Jackson M., Kavanagh B., Sandler A. Acute pain after thoracic surgery predicts long-term post-thoracotomy pain. *Clin. J. Pain*. 1996; 12: 50–55.
61. Chang S., Mehta V., Langford R. Acute and chronic pain following breast surgery. *Pain*. 2008; 134: 69–79.
62. Althaus A., Hinrichs-Rocker A., Chapman R et al. Development of a risk index for the prediction of chronic post-surgical pain. *Eur. J. Pain*. 2012; 16: 901–910.
63. Romundstad L., Breivik H., Roald H., Skolleborg K., Romundstad P., Stubhaug A. Chronic pain and sensory changes after augmentation mammoplasty: long term effects of preincisional administration of methylprednisolone. *Pain*. 2006; 124: 92–99.
64. Wallace M., Wallace A.M., Lee J., Dobke M. Pain after breast surgery: a survey of 282 women. *Pain*. 1996; 66: 195–205.
65. von Sperling M., Hoimyr H., Finnerup K., Jensen T., Finnerup N. Persistent pain and sensory changes following cosmetic breast augmentation. *Eur. J. Pain*. 2011; 15: 328–332.
66. Dickinson K., Thomas M., Fawole A., Lyndon P., White C. Predicting chronic post-operative pain following laparoscopic inguinal hernia repair. *Hernia*. 2008; 12: 597–601.
67. Neumayer L., Giobbe-Hurder A., Jonasson O., Fitzgibbons R. Veterans Affairs Cooperative Studies Program 456 Investigators. Open mesh versus laparoscopic mesh repair of inguinal hernia. *N. Engl. J. Med*. 2004; 350: 1819–1827.
68. Gilron I. Gabapentin and pregabalin for chronic neuropathic and early postsurgical pain: current evidence and future directions. *Curr. Opin. Anaesthesiol*. 2007; 20: 456–472.
69. Dauri M., Faria S., Gatti A., Celidonio L., Carpenedo R., Sabato A. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. *Curr. Drug Targets*. 2009; 10: 716–733.
70. Luis F., Ng K. Adjuvant analgesics in acute pain. *Expert Opin Pharmacother*. 2011; 12: 363–385.
71. Durkin B., Page C., Glass P. Pregabalin for the treatment of post-surgical pain. *Expert Opin. Pharmacother*. 2010; 11: 2751–2758.
72. Buvanendran A., Kroin J., Della Valle C., Kari M., Moric M., Tuman K. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesth. Analg*. 2010; 110: 199–207.
73. Sobchenko L.A. *Preventive multimodal protection of patient in oncologic orthopedic surgery*. Diss., Moscow; 2012 (In Russian)
74. Joshi S., Jagadeesh A. Efficacy of perioperative pregabalin in acute and chronic post-operative pain after off-pump coronary artery bypass surgery: a randomized, double-blind placebo controlled trial. *Ann. Card. Anaesth*. 2013; 16(3): 180–185.
75. Clarke H., Bonin R., Orser B., Englesakis M., Wijesundera D., Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesth. Analg*. 2012; 115: 428–442.
76. Remerand F., Le Tendre C., Baud A. The early and delayed analgesic effects of ketamine after total hip arthroplasty: a prospective, randomized, controlled, double-blind study. *Anesth. Analg*. 2009; 109: 1963–1971.
77. Chaparro L., Smith S., Moore R., Wiffen P., Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013, Issue 7. Art. No.: CD008307.
78. Terkawi A., Sharma S., Durieux M., Thammishetti S., Brenin D., Tiouririne M. Perioperative lidocaine infusion reduces the incidence of post-mastectomy chronic pain: a double-blind placebo-controlled randomized trial. *Pain Physician*. 2015; 18: 139–146.
79. Grigoras A., Lee P., Sattar F., Shorten G. Perioperative intravenous lidocaine decreases the incidence of persistent pain after breast surgery. *Clin. J. Pain*. 2012; 28: 567–572.
80. Nikolajsen L., Sorensen H., Jensen T., Kehlet H. Chronic pain after Caesarean section. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2004; 48: 111–116.
81. Sentürk M., Ozcan P., Talu G., Kiyan E., Camci E., Ozyalçın S. The effects of three different analgesia techniques on longterm postthoracotomy pain. *Anesth. Analg*. 2002; 94: 11–15.
82. Tiippana E., Nilsson E., Kalso E. Post-thoracotomy pain after thoracic epidural analgesia: a prospective follow-up study. *Acta Anaesthesiol. Scand*. 2003; 47: 433–438.
83. Lavand'homme P., De Kock M., Waterloos H. Intraoperative epidural analgesia combined with ketamine provides effective preventive analgesia in patients undergoing major digestive surgery. *Anesthesiology*. 2005; 103: 813–820.
84. Gehling M., Tryba M. Prophylaxis of phantom pain: is regional analgesia ineffective? *Schmerz*. 2003; 17: 11–19.
85. Ovechkin A.M. *Pathogenetic rationale for using of prolong perioperative epidural analgesia for prophylaxis of phantom pain following lower extremities amputation*. Diss., Moscow; 1995 (In Russian).
86. Karanikolas M., Aretha D., Tsolakis I., Monantera G., Kiekkas P., Papadoulas S. Optimized perioperative analgesia reduces chronic phantom limb pain intensity, prevalence, and frequency. *Anesthesiology*. 2011; 114: 1144–1154.
87. McCartney C., Brull R., Chan V. et al. Early but not longterm benefit of regional compared with general anesthesia for ambulatory hand surgery. *Anesthesiology*. 2004; 101: 461–467.
88. Kalliomaki M., Meyerson J., Gunnarsson U., Gordh T., Sandblom G. Long-term pain after inguinal hernia repair in a population-based cohort; risk factors and interference with daily activities. *Eur. J. Pain*. 2008; 12: 214–225.
89. Andreae M., Andreae D. Regional anaesthesia to prevent chronic pain after surgery: a Cochrane Systematic review and meta-analysis. *Br. J. Anaesth*. 2013; 111: 711–720.
90. Albi-Feldzer A., Mouret-Fourme E., Hamouda S., Motamed C., Dubois P., Jouanneau L., Jayr C. A double-blind randomized trial of wound and intercostals space infiltration with ropivacaine during breast cancer surgery: Effects on chronic postoperative pain. *Anesthesiology*. 2013; 118: 318–326.
91. Chiu M., Bryson G., Lui A., Watters J., Taljaard M., Nathan H. Reducing persistent postoperative pain and disability 1 year after breast cancer surgery: A randomized, controlled trial comparing thoracic paravertebral block to local anesthetic infiltration. *Ann. Surg. Oncol*. 2014; 21: 795–801.
92. Karmakar M., Samy W., Li J., Lee A., Chan W., Chen P., Ho A. Thoracic paravertebral block and its effects on chronic pain and health-related quality of life after modified radical mastectomy. *Reg. Anesth. Pain Med*. 2014; 39: 289–298.
93. Fassoulaki A., Triga A., Melemini A., Sarantopoulos C. Multimodal analgesia with gabapentin and local anesthetics prevents acute and chronic pain after breast surgery for cancer. *Anesth. Analg*. 2005; 101: 1427–1432.
94. Katz J., Weinrib A., Fashler S., Katznelzon R., Shah B et al. The Toronto General Hospital Transitional Pain Service: development and implementation of a multidisciplinary program to prevent chronic postsurgical pain. *J. Pain Research*. 2015; 8: 695–702.

* * *

*73. Собченко Л.А. *Профилактическая мультимодальная анестезиологическая защита пациента в онкологической ортопедической хирургии*. Автореф. дис... канд.мед.наук. М., 2012, 24 с.

*85. Овечкин А.М. *Патогенетическое обоснование применения длительной периоперационной эпидуральной анальгезии для профилактики фантомно-болевого синдрома после ампутации нижней конечности*. Авторефер. дис... канд.мед.наук. М., 1995, 20 с.

Поступила 26.12.15
Принята к печати 20.01.16