ФАКТОРЫ РИСКА РАЗВИТИЯ ДЛИТЕЛЬНОГО БОЛЕВОГО СИНДРОМА ПОСЛЕ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЙ

М. З. Дугиева, С. В. Свиридов, Н. И. Слепцова, К. В. Морозова

ГБОУ ВПО Российский национальный медицинский университет им. Н. И. Пирогова Минздравсоцразвития России, кафедра акушерства и гинекологии, кафедра анестезиологии и реанимации лечебного факультета, Москва

Risk Factors for Chronic Pain Syndrome after Gynecological Surgery

M. Z. Dugiyeva, S. V. Sviridov, N. I. Sleptsova, K. V. Morozova

¹ N. I. Pirogov Russian National Research Medical University, Ministry of Health and Social Development of Russia, Moscow

² V. A. Negovsky Research Institute of General Reanimatology, Russian Academy of Medical Sciences, Moscow

Цель исследования. Определить факторы риска для формирования длительного болевого синдрома в послеоперационном периоде у гинекологических больных. **Материал и методы.** При изучении факторов риска (дПБС) использовались данные пред- и интраоперационного обследования 339 гинекологических больных, оперированных с использованием только лапаротомического доступа и получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде (без использования адаптогенов и антиоксидантов). В послеоперационном периоде для измерения интенсивности боли применялись тесты субъективной самооценки по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и 4-балльной рейтинговой шкале боли (ВРШ/Б). **Результаты.** На материале 339 больных, перенесших гинекологические операции, изучена значимость для риска длительного послеоперационного болевого синдрома (дПБС) факторов, связанных с особенностями предоперационного состояния и с показателями, характеризующими выполненное вмешательство. Выделены причины, имеющие статистически подтверждаемую значимость для риска дПБС. Полученные результаты могут быть использованы при индивидуализации тактики анальгетической терапии в послеоперационном периоде, а также определяют первоочередность мероприятий для профилактики дПБС. **Заключение.** Причиной, ассоциированными с достоверным возрастанием относительного риска дПБС (RR от 1,3 до 2,6; $p < 0,05$), являются длительность операции более 2 часов, объем интраоперационной кровопотери более 500 мл, ожирение III – IV степени, анемия с показателем гемоглобина до операции < 100 г/л и симпатотония в предоперационном периоде. Факторами, не имеющими статистически подтверждаемой самостоятельной значимости для риска дПБС ($p > 0,05$ при оценке 95% ДИ для RR и OR), являются анемия с уровнем гемоглобина до операции от 100 до 120 г/л, ожирение I – II степени, длительность операции менее 2-х часов, объем интраоперационной кровопотери менее 500 мл, парасимпатотония в предоперационном периоде. **Ключевые слова:** гинекологические операции, длительный послеоперационный болевой синдром, факторы риска.

Objective: to define risk factors for chronic postoperative pain syndrome (CPPS) in gynecological patients. **Subjects and methods.** The pre- and intraoperative examination data of 339 gynecological patients who had been operated on via only laparotomic approach and received postoperative traditional therapy (without adaptogens and antioxidants) were used to study the risk factors of CPPS. Postoperatively, subjective self-assessment tests were carried out using the visual analogue scale (VAS) and 4-point pain rating scale to measure pain intensity. **Results.** The material of 339 patients who had undergone gynecological surgery was used to investigate the importance of CPPS risk factors associated with their preoperative features and with the indicators characterizing the performed intervention. The reasons that were of statistically confirmed significance to the risk of CPPS were identified. The findings may be used to individualize a postoperative analgesic therapy regimen and they determine priority measures to prevent CPPS. **Conclusion.** The reasons associated with a significant increase in the relative risk of CPPS (RR, 1.3 to 2.6; $p < 0.05$) are a more than 2-hour operation, an intraoperative blood loss exceeding 500 ml, third-to-fourth-degree obesity, anemia with a preoperative hemoglobin concentration of < 100 g/l, and preoperative sympatotonia. The factors that are of no statistically confirmed significance to the risk of CPPS ($p > 0.05$; 95% CI for RR and OR) are anemia with a preoperative hemoglobin concentration of 100 to 120 g/l, first-to-second-degree obesity, a less than 2-hour operation, an intraoperative blood loss of less than 500 ml, and preoperative parasympatotonia. **Key words:** gynecological surgery, chronic postoperative pain syndrome, risk factors.

Введение

Согласно современным представлениям, тканевые повреждения во время операции являются причи-

ной многих органных и метаболических патологических проявлений, объединяемых в понятие «хирургический стресс» (ХС) [1–4]. При недостаточной выраженности защитно-компенсаторных и репаративных процессов, направленных на экстренную адаптацию организма к новому состоянию, вызванному оперативным вмешательством, отмечается осложненное течение ХС, одним из проявлений которого становится длительный послеоперационный болевой синдром (дПБС) [5–9].

Адрес для корреспонденции (Correspondence to):

Дугиева Мадина Заудиновна (Dugiyeva M. Z.)
E-mail: Dugiyeva@gmail.com

Негативная значимость длительной послеоперационной боли состоит в увеличении вероятности возникновения сердечно-сосудистых, дыхательных, гемореологических и ряда других осложнений, отмечаемых в периоде после выполненного хирургического вмешательства [10, 11, 13–15].

Существующая у оперированных больных опасность развития дПБС делает актуальным изучение значимости факторов риска данного осложнения. С учетом этого, целью настоящего исследования явилась оценка значимости для риска дПБС после гинекологических операций факторов, связанных как с особенностями предоперационного состояния (выраженность анемии, ожирения, тип преобладающей вегетативной регуляции), так и с показателями, характеризующими выполненное вмешательство (объем интраоперационной кровопотери и длительность операции).

Материал и методы

При изучении факторов риска дПБС использовались данные пред- и интраоперационного обследования 339 гинекологических больных, оперированных с использованием только лапаротомического доступа и получавших традиционную терапию в послеоперационном периоде (без использования адаптогенов и антиоксидантов). Возраст включенных в исследование больных варьировал от 19 до 70 лет ($M \pm m = 41,6 \pm 5,2$ года).

При анализе клинической значимости вероятных факторов риска дПБС выраженность анемии уточняли на основании предоперационного определения гемоглобина (Hb). Степень ожирения определяли, рассчитывая индекс массы тела (ИМТ) по Вгеу (ИМТ = масса тела, кг : рост, м²). Характер преобладающего типа вегетативной регуляции определяли за сутки до операции в состоянии покоя по данным оценки индекса Кердо [16].

Расчет вегетативного индекса Кердо (ВИК):

$$\text{ВИК} = (1 - \text{диагностическое АД/ЧСС}) \times 100$$

Трактовка результатов:

– ВИК от -5 до +5 – вегетативное равновесие (эйтония);

– ВИК > +5 – преобладают симпатические влияния (симпатотония)

– ВИК < -5 – преобладают парасимпатические влияния (парасимпатотония)

Данные о величине интраоперационной кровопотери и длительности операции были взяты из операционных журналов.

В послеоперационном периоде для измерения интенсивности боли применяли тесты субъективной самооценки по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) и 4-балльной рейтинговой шкале боли (ВРШ/Б) [17], использовавшихся в течение всего периода пребывания больных в стационаре. Наличие дПБС констатировали при выраженности боли > 25% ВАШ (2–3 балла по ВРШ/Б) на сроках более 4 суток после выполненной операции.

Исследования значимости факторов риска дПБС основывались на ретроспективном изучении частоты возникновения дПБС у пациенток, выделенных в группы с учетом наличия или отсутствия изучаемого признака. При этом, с использованием соответствующих статистических методов [18], определялась величина относительного риска (relative risk – RR) и степень связи прогноза и исхода (Odds ratio – OR) для дПБС при наличии анализируемого признака.

Величина RR показывает, во сколько раз возрастает вероятность дПБС у лиц с анализируемым признаком в сравнении с пациентками группы сравнения без такого признака. Значения показателя OR характеризуют, насколько верным оказывается положительный и отрицательный прогноз вероятности возникновения дПБС у лиц с наличием или отсутствием изучаемого признака.

При расчете величин RR и OR в обязательном порядке определяли их 95% доверительные интервалы (ДИ): если верхняя и нижняя границы 95% ДИ оказывались > 1,0 для показателей RR и OR, это указывало на достоверность их значений ($p < 0,05$), т. е. означало статистически подтверждаемую значимость изучаемого признака для риска дПБС. Нижняя граница 95% ДИ < 1,0 при его верхней границе > 1,0 указывала на недостоверность величин RR и OR ($p > 0,05$), т. е. на несущественную связь между изучаемым признаком и вероятностью дПБС.

Таблица 1

Распределение больных с дПБС в группах с анализировавшимися признаками

Группы с анализировавшимися признаками	Больные с дПБС, n=43	
	абс	% в группе с анализировавшимися признаками
Фактор анемии		
Отсутствие анемии (нормальные значения Hb), n=96	6	6,3
Hb = 100–120 г/л, n=65	15	9,1
Hb < 100 г/л, n=78	22	28,2
Фактор ожирения		
Отсутствие ожирения (ИМТ < 26), n=118	3	2,5
Ожирение I–II степени (ИМТ от 26 до 30), n=94	3	3,2
Ожирение III–IV степени (ИМТ > 30), n=127	37	29,1
Фактор преобладающего типа вегетативной регуляции		
Симпатотония, n=186	31	14,5
Парасимпатотония, n=51	5	9,8
Эйтония, n=102	11	10,7
Фактор продолжительности операции		
< 1 часа, n=20	2	10,0
от 1 до 2 часов, n=303	31	10,2
> 2 часов, n=16	10	62,5
Фактор величины интраоперационной кровопотери		
< 250 мл, n=48	6	12,5
250–500 мл, n=273	30	10,9
> 500 мл, n=18	7	38,9

Примечание. Здесь, в табл. 2 и на рисунке: дПБС – длительный послеоперационный болевой синдром.

Связь анализировавшихся признаков с риском дПБС

Анализируемые признаки, ед. измерения	Вероятность дПБС при наличии анализировавшегося признака	
	RR (relative risk) (95% ДИ)	OR (Odds ratio) (95% ДИ)
Выраженность анемии перед оперативным вмешательством (показатель Hb) ¹		
Hb = 100–120 г/л	1,1 (0,9–1,5)	1,5 (0,6–4,0)
Hb < 100 г/л	2,0* (1,5–2,7)	5,9* (2,3–15,4)
Выраженность ожирения ²		
Ожирение I–II степени	1,1 (0,5–2,6)	1,3 (0,2–6,4)
Ожирение III–IV степени	2,1* (1,7–2,5)	15,8* (4,7–52,7)
Преобладающий тип вегетативной регуляции ³		
Симпатотония	1,3* (1,1–1,6)	2,7* (1,1–6,4)
арасимпатотония	1,3 (0,6–2,6)	1,5 (0,4–4,9)
Продолжительность операции ⁴		
1–2 часа	1,0 (0,9–1,1)	1,0 (0,2–4,6)
> 2 часов	3,3* (1,6–7,0)	15,0* (2,9–88,7)
Объем интраоперационной кровопотери ⁵		
250–500 мл	1,0 (0,8–1,1)	0,9 (0,3–2,2)
> 500 мл	2,6* (1,3–5,4)	4,5* (1,2–16,0)

Примечание. ¹ — группа сравнения — пациентки без анемии (с уровнем Hb > 120 г/л); ² — группа сравнения — пациентки без ожирения (с показателем ИМТ < 26); ³ — группа сравнения — пациентки с эйтонией (со значениями индекса Кердо от -5 до +5); ⁴ — группа сравнения — пациентки с продолжительностью операции менее 1 часа; ⁵ — группа сравнения — пациентки с объемом интраоперационной кровопотери менее 250 мл. * — $p < 0,05$ при оценке 95% ДИ, рассчитанного для величины RR или OR.

Для облегчения расчетов при анализе связи изучавшихся признаков с развитием дПБС (при вычислении RR, OR и их 95% ДИ) использовалась компьютерная программная система SAS (Statistical Analysis System).

Результаты и обсуждение

При мониторинговании выраженности послеоперационных болей дПБС был констатирован у 43 из 339 (12,7%) находившихся под наблюдением пациенток. Распределение больных с дПБС в группах, выделенных из того же общего контингента обследованных лиц с учетом наличия/отсутствия изучавшихся признаков (вероятных факторов риска дПБС), представлено в табл. 1. Статистическая оценка значимости этих признаков для риска дПБС приводится в табл. 2.

Полученные данные показали, что частота больных с дПБС среди лиц с Hb в интервале 100–120 г/л в сравнении с пациентками без анемии оказывалась большей в 1,4 раза, среди лиц с Hb < 100 г/л — в 4,5 раза. Статистический анализ этих данных позволяет отметить, что достоверно риск дПБС был выражен только у лиц с анемией при Hb < 100 г/л (RR=2,0; 95% ДИ = 1,5–2,7).

В сравнении с пациентками с ИМТ < 26, ожирение I–II степени сопровождалось увеличением частоты дПБС в 1,3 раза, ожирение III–IV степени — в 11,6 раз. Достоверным риск дПБС оказывался у больных с ИМТ более 30 (RR=2,1; 95% ДИ = 1,7–2,5), тогда как ожирение I–II степени статистически значимо не влияло на вероятность изучавшегося осложнения (RR=1,1; 95% ДИ = 0,5–2,6).

При анализе связи преобладающего типа вегетативной регуляции (ВР) с вероятностью дПБС было установлено, что в сравнении с пациентками с эйтонией риск дПБС оказывался достоверно выраженным только у лиц с симпатотонией (RR = 1,3; 95% ДИ = 1,1–1,6). У

женщин с парасимпатотонией относительный риск дПБС (RR=1,3) не подтверждался статистически (95% ДИ для RR = 0,6 – 2,6, $p > 0,05$).

Среди лиц с длительностью операции менее 1 часа, от 1 до 2-х часов и более 2-х часов частота случаев дПБС составляла, соответственно, 10, 10,2 и 62,5%. При сопоставлении частоты дПБС у лиц с разной продолжительностью операции было установлено, что в сравнении с пациентками с длительностью операции менее 1 часа (группа сравнения) увеличение времени операции более 2-х часов сопровождалось достоверным возрастанием относительного риска дПБС (RR = 3,3; 95% ДИ = 1,6–7,0, $p < 0,05$). У женщин, оперированных в течение 1–2 часов, величина относительного риска дПБС достоверно не отличалась от аналогичного показателя в группе сравнения (RR = 1,0; 95% ДИ = 0,9–1,1, $p > 0,05$).

У пациенток с кровопотерей менее 250 мл, от 250 до 500 мл и более 500 мл частота дПБС составляла, соответственно, 12,5, 10,9 и 38,9%. Статистическая обработка этих результатов позволяет отметить, что в сравнении с лицами с кровопотерей менее 250 мл лишь возрастание интраоперационной кровопотери до значений более 500 мл сопровождалось достоверным риском дПБС (RR = 2,6; 95% ДИ = 1,3–5,4, $p < 0,05$). Кровопотеря в объеме 250–500 мл не приводила к достоверному увеличению вероятности дПБС (RR = 1,0; 95% ДИ = 0,8–1,1, $p > 0,05$).

Проведенный анализ связи изучавшихся факторов с вероятностью развития дПБС после выполненных гинекологических операций позволил выделить причины, которые имеют статистически подтверждаемую значимость для риска возникновения данного осложнения. Их итоговая характеристика, основанная на оценке величины RR для дПБС, приводится на рисунке. Представленные на нем результаты дополняют при-

Факторы, имеющие статистически подтверждаемую самостоятельную значимость ($p < 0,05$ при оценке 95% ДИ для RR) для риска дПБС:

Длительность операции более 2 часов:
RR=3,3 >

Объем интра-операционной кровопотери более 500 мл:
RR= 2,6 >

Ожирение III–IV степени:
RR =2,1 >

Нб до операции < 100 г/л:
RR =2,0 >

Симпатотония
RR=1,3

Факторы, не имеющие статистически подтверждаемой самостоятельной значимости ($p > 0,05$ при оценке 95% ДИ для RR) для риска дПБС:

- анемия с уровнем Нб до операции 100–120 г/л;
- ожирение I–II степени;
- парасимпатотония;
- длительность операции менее 2 часов;
- объем интраоперационной кровопотери < 500 мл.

Итоговая оценка значимости изучавшихся факторов для риска дПБС.

водимые в литературе сообщения о причинных факторах длительных послеоперационных болей [2, 7, 8, 12, 13, 15, 19, 20], позволяя составить четкие представления о конкретной величине относительного риска дПБС при наличии каждого из изучавшихся признаков.

Вполне очевидно, что полученные нами данные могут быть использованы при индивидуальном планировании тактики анальгетической терапии в послеоперационном периоде, т. е. позволяют заранее прогнозировать продолжительность применения анальгетических средств у конкретной пациентки исходя из наличия/отсутствия у нее того или иного из статистически подтверждаемых факторов риска развития дПБС. Можно предположить, что лицам с высокой вероятностью дПБС, т.е. больным с ожидаемым продолжительным использованием анальгетиков, следует исходно назначать анальгетические препараты с минимально выраженными побочными эффектами, например, применять ингибиторы циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2) типа парекоксиба вместо ингибиторов ЦОГ-1. Последнее связано с тем, что широко используемые сегодня в качестве анальгетиков и противовоспалительных средств ингибиторы ЦОГ-1 типа ксефокама, кеторолака, диклофенака, кетонала и др. при их длительном назначении могут негативно влиять на почки, гемостаз (геморрагии) и состояние слизистой желудочно-кишечного тракта (язвообразование) [3, 6, 21, 22].

Литература

1. Костюченко А. Л., Гуревич К. Я., Лыткин М. И. Интенсивная терапия послеоперационных осложнений. С-Пб.: СпецЛит; 2000: 575.
2. Овечкин А. М., Романова Т. Л. Послеоперационное обезболивание: оптимизация подходов с точки зрения доказательной медицины. РМЖ. 2006; 14 (12): 865–871.
3. Kehlet H. Surgical stress: The role of pain and analgesia. Br. J. Anaesth. 1989; 63 (2): 189–195.

может способствовать совершенствованию техники хирургических операций, обеспечивающее сокращение ее продолжительности и уменьшение объема интраоперационной кровопотери. Этой же цели должны служить комплексные терапевтические мероприятия в предоперационном периоде, направленные на редукцию избыточного веса, уменьшение степени анемизации и ослабление психоэмоционального напряжения, ассоциируемого с симпатотонией.

Выводы

1. Причинами, ассоциированными с достоверным возрастанием относительного риска развития дПБС (RR от 1,3 до 2,6; $p < 0,05$), являются длительность операции более 2 часов, объем интраоперационной кровопотери более 500 мл, ожирение III–IV степени, анемия с показателем гемоглобина до операции < 100 г/л и симпатотония в предоперационном периоде.

2. Факторами, не имеющими статистически подтверждаемой самостоятельной значимости для риска возникновения дПБС ($p > 0,05$ при оценке 95% ДИ для RR и OR), являются анемия с уровнем гемоглобина до операции от 100 до 120 г/л, ожирение I–II степени, длительность операции менее 2-х часов, объем интраоперационной кровопотери менее 500 мл, парасимпатотония в предоперационном периоде.

4. Marini J. J., Wheller A. P. Critical care medicine. Phill, USA: Williams & Wilkins; 1997: 640.
5. Малиновский Н. Н., Лебедева Р. Н. Проблема острой боли в послеоперационном периоде. Хирургия. 1996; 5: 30–35.
6. Малышев В. Д., Свиридов С. В. Послеоперационное обезболивание. В кн.: Малышев В. Д., Веденин И. В., Омаров Х. Т. (ред.). Интенсивная терапия. М.: Медицина; 2002: 584.
7. Притви Радж П. Проблема послеоперационной боли: эпидемиологическая перспектива. В кн.: Ферранте Ф. М., Вейд Бонко

- ра Т. Р. (ред.). Послеоперационная боль. М.: Медицина; 1998: 1–15.
8. *Сухих Г. Т., Адамян Л. В.* Состояние и перспективы репродуктивного здоровья России. В кн.: Кулаков В. И., Адамян Л. В. (ред.). Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М.: Пантори; 2007: 5–19.
 9. *Thomas T., Robinson C., Champion D., McKell M., Pell M.* Prediction and assessment of postoperative pain and satisfaction with management. *Pain*. 1999; 75 (2–3): 177–185.
 10. *Зильбер А. П.* Полиорганный недостаток. В кн.: Медицина критических состояний (общие проблемы). Петрозаводск: изд-во ПГУ; 1995: 147–210.
 11. *Лебедева Р. Н., Никода В. В.* Фармакотерапия острой боли. М.: АИР АРТ; 1998: 183.
 12. *Шапарнев А. В.* Выбор тактики послеоперационного ведения после гинекологических вмешательств, выполненных различными способами. В кн.: Кулаков В. И., Адамян Л. В. (ред.). Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний. М.: Пантори; 2007: 56–58.
 13. *Цибуляк В. Н., Цибуляк Г. Н.* Травма, боль, анестезия. М.: Медицина; 1994: 224.
 14. *Baue A. E.* Multiple organ failure: patient care and prevention. St. Louis: Mosby Year Book; 1992: 321.
 15. *Rainsford K. D.* Anti-inflammatory drugs in 21–st century. *Subcell Biochem*. 2007, 42: 3–27.
 16. *Вейн А. М., Авруцкий М. Я.* Боль и обезболивание. М.: Медицина; 1997: 280.
 17. *Джеймисон Р. Н.* Клиническое измерение боли. В кн.: Ферранте Ф. М., Вейд Бонкора Т. Р. (ред.). Послеоперационная боль. М.: Медицина; 1998: 117–130.
 18. *Платонов А. Е.* Статистический анализ в медицине и биологии: задачи, терминология, логика, компьютерные методы. М.: изд-во РАМН; 2000: 52.
 19. *Katz J.* Preoperative predictors of long-term pain following surgery. Proceedings of the 8th World Congress of Pain, Vancouver, 1996. Seattle: IASP Press; 1996: 231–242.
 20. *Woolf C. J., Max M. B.* Mechanism-based pain diagnosis. *Anesthesiology*. 2001; 95 (1): 241–249.
 21. *Jain K. K.* Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain. *Expert Opin. Investing. Drugs*. 2000; 9 (11): 2717–2723.
 22. *Warner T. D., Giuliano F., Vojnovic I., Bukasa A., Mitchell J. A., Vane J. R.* Non-steroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999; 96 (13): 7563–7568.
 23. *Осипова Н. А., Петрова В. В., Береснев В. А., Митрофанов С. В.* Современные средства и методы анестезии и аналгезии в большой хирургии. В кн.: Овечкин А. М. (ред.). Регионарная анестезия и лечение боли: Тематический сборник. М. – Тверь; 2004: 8–17.
 24. *Kenny G. N.* Potential renal, haematological and allergic adverse effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs*. 1992; 44 Suppl 5: 31–36.
 7. *Pritvi Radzh P.* Problema posleoperatsionnoy boli: epidemiologicheskaya perspektiva. V kn.: Ferrante F. M., Veyd Bonkora T. R. (red.). Posleoperatsionnaya bol. [Postoperative pain management: epidemiological perspectives. In: Ferrante F. M., Vade Boncouer T. R. (eds.). Postoperative pain]. Moscow: Meditsina; 1998: 1–15. [In Russ.]
 8. *Sukhikh G. T., Adamyan L. V.* Sostoyanie i perspektivy reproduktivnogo zdorovya Rossii. V kn.: Kulakov V. I., Adamyan L. V. (red.). Sovremennye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevaniy. [State and prospects of reproductive health in Russia: In: Kulakov V. I., Adamyan L. V. (eds.). Current technologies in the diagnosis and treatment of gynecological diseases]. Moscow: Pantori; 2007: 5–19. [In Russ.]
 9. *Thomas T., Robinson C., Champion D., McKell M., Pell M.* Prediction and assessment of postoperative pain and satisfaction with management. *Pain*. 1999; 75 (2–3): 177–185.
 10. *Zilber A. P.* Poliorgannaya nedostatochnost. V kn.: Meditsina kriticheskikh sostoyaniy (obshchie problemy). [Multiple organ failure. In: Critical care medicine (general problems)]. Petrozavodsk: izdatelstvo PGU; 1995: 147–210. [In Russ.]
 11. *Lebedeva R. N., Nikoda V. V.* Farmakoterapiya ostroy boli. [Pharmacotherapy for acute pain]. Moscow: AIR-ART; 1998: 183. [In Russ.]
 12. *Shaparnov A. V.* Vybor taktiki posleoperatsionnogo vedeniya posle ginekologicheskikh vmeshatelstv, vypolnennykh razlichnymi sposobami. V kn.: Kulakov V. I., Adamyan L. V. (red.). Sovremennye tekhnologii v diagnostike i lechenii ginekologicheskikh zabolevaniy. [Choice of postoperative management tactics after gynecological interventions performed using different procedures. In: Kulakov V. I., Adamyan L. V. (eds.). Current technologies in the diagnosis and treatment of gynecological diseases]. Moscow: Pantori; 2007: 56–58. [In Russ.]
 13. *Tsibulyak V. N., Tsibulyak G. N.* Travma, bol, anesteziya. [Injury, pain, anesthesia]. Moscow: Meditsina; 1994: 224. [In Russ.]
 14. *Baue A. E.* Multiple organ failure: patient care and prevention. St. Louis: Mosby Year Book; 1992: 321.
 15. *Rainsford K. D.* Anti-inflammatory drugs in 21–st century. *Subcell Biochem*. 2007, 42: 3–27.
 16. *Vein A. M., Avrutskiy M. Ya.* Bol i obezbolivanie. [Pain and anesthesia]. Moscow: Meditsina; 1997: 280. [In Russ.]
 17. *Dzheymsion R. N.* Klinicheskoe izmerenie boli. V kn.: Ferrante F. M., Veyd Bonkora T. R. (red.). Posleoperatsionnaya bol. [Clinical measurement of pain. In: Ferrante F. M., Vade Boncouer T. R. (eds.). Postoperative pain]. Moscow: Meditsina; 1998: 117–130. [In Russ.]
 18. *Platonov A. E.* Statisticheskii analiz v meditsine i biologii: zadachi, terminologiya, logika, kompyuternye metody. [Statistical analysis in medicine and biology: tasks, terminology, logics, computed methods]. Moscow: izdatelstvo RAMN; 2000: 52. [In Russ.]
 19. *Katz J.* Preoperative predictors of long-term pain following surgery. Proceedings of the 8th World Congress of Pain, Vancouver, 1996. Seattle: IASP Press; 1996: 231–242.
 20. *Woolf C. J., Max M. B.* Mechanism-based pain diagnosis. *Anesthesiology*. 2001; 95 (1): 241–249.
 21. *Jain K. K.* Evaluation of intravenous parecoxib for the relief of acute post-surgical pain. *Expert Opin. Investing. Drugs*. 2000; 9 (11): 2717–2723.
 22. *Warner T. D., Giuliano F., Vojnovic I., Bukasa A., Mitchell J. A., Vane J. R.* Non-steroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1999; 96 (13): 7563–7568.
 23. *Osipova N. A., Petrova V. V., Beresnev V. A., Mitrofanov S. V.* Sovremennye sredstva i metody anestezii i analgezii v bolshoy khirurgii. V kn.: Ovechkin A. M. (red.). Regionarnaya anesteziya i lechenie boli: Tematicheskii sbornik. [Current means and methods of anesthesia and analgesia in major surgery. In: Ovechkin A. M. (ed.). Regional anesthesia and pain management: Subject collection]. Moscow – Tver; 2004: 8–17. [In Russ.]
 24. *Kenny G. N.* Potential renal, haematological and allergic adverse effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Drugs*. 1992; 44 Suppl 5: 31–36.

References

Поступила 10.06.12