Анестезиология и реаниматология
2020, №3, с. 27-36
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202003127

Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology
2020, №3, pp. 27-36
https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202003127

Количественный интраоперационный мониторинг анальгезии

© Н.Ю. ТАРАСОВА, А.В. ШМИГЕЛЬСКИЙ, А.Ю. ЛУБНИН, А.С. КУЛИКОВ

ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Основными компонентами общей анестезии являются угнетение сознания, обезболивание и миорелаксация. В течение последнего десятилетия разработаны различные системы мониторинга для количественной оценки обезболивания во время операции. Наибольшее распространение получили методики, основанные на анализе изменяющейся в ответ на ноцицептивную стимуляцию активности вегетативной нервной системы. Это изменение вариабельности сердечного ритма и амплитуды пульсовой волны, кожной проводимости, а также реакции зрачка, которая оценивается с помощью пупиллометрии. Несмотря на то, что данные методы обладают определенными ограничениями и не получили пока широкого распространения в клинической практике, количественный интраоперационный мониторинг анальгезии становится перспективным направлением для исследований.

Ключевые слова: *боль, анальгезия, ноцицепция, вегетативная нервная система, интраоперационный мониторинг, общая анестезия, опиоидные анальгетики.*

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:
Тарасова Н.Ю. — https://orcid.org/0000-0002-2061-5438
Шмигельский А.В. — https://orcid.org/0000-0002-8349-7707
Лубнин А.Ю. — https://orcid.org/0000-0003-2599-5877
Куликов А.С. — https://orcid.org/0000-0002-2852-6544

КАК ЦИТИРОВАТЬ:
Тарасова Н.Ю., Шмигельский А.В., Лубнин А.Ю., Куликов А.С. Количественный интраоперационный мониторинг аналгезии. *Анестезиология и реаниматология*. 2020;3:27—36. https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202003127

Quantitative intraoperative monitoring of analgesia

© N.YU. TARASOVA, A.V. SHMIGELSKY, A.YU. LUBNIN, A.S. KULIKOV

Burdenko Neurosurgery Research Institute, Moscow, Russian Federation

ABSTRACT

The major components of anesthesia are unconsciousness, analgesia and muscle relaxation. Several devices for quantitative intraoperative assessment of analgesia have been proposed over the last decade. The most common methods are those based on analysis of autonomic response to nociceptive stimulation. There are methods observing heart rate variability, pulse wave amplitude, skin conduction, as well as pupillometry. These methods are characterized by certain limitations and not yet widely used in clinical practice. However, intraoperative analgesia assessment has become a promising area of research.

Keywords: *pain, analgesia, nociception, autonomic nervous system, intraoperative monitoring, general anesthesia, opioid analgesics.*

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:
Tarasova N.Yu. — https://orcid.org/0000-0002-2061-5438
Shmigelsky A.V. — https://orcid.org/0000-0002-8349-7707
Lubnin A.Yu. — https://orcid.org/0000-0003-2599-5877
Kulikov A.S. — https://orcid.org/0000-0002-2852-6544

TO CITE THIS ARTICLE:
Tarasova NYu, Shmigelsky AV, Lubnin AYu, Kulikov AS. Quantitative intraoperative monitoring of analgesia. *Russian Journal of Anaesthesiology and Reanimatology = Anesteziologiya I Reanimatologiya*. 2020;3:27—36. (In Russ.). https://doi.org/10.17116/anaesthesiology202003127

Автор, ответственный за переписку: Тарасова Н.Ю. — e-mail: tarasova1138@gmail.com

Corresponding author: Tarasova N.Yu. — e-mail: tarasova1138@gmail.com

Поскольку боль — не нарушенье правил:
страданье есть
способность тел,
и человек есть испытатель боли.
Но то ли свой ему неведом, то ли
ее предел».

Иосиф Бродский

Одна из основных задач анестезиолога — обезболивание пациента во время операции. Ключом к адекватной интраоперационной анальгезии является количественная оценка наличия боли и эффективности проводимого лечения. В настоящее время возможна количественная оценка таких компонентов анестезии, как уровень угнетения сознания гипнотиками и степень миорелаксации. Однако интраоперационный мониторинг анальгезии широкого распространения пока не получил. Это может быть связано со сложностью понимания механизма боли, а также влияния на нее различных фармакологических, патофизиологических и психологических факторов.

Более 80% пациентов, перенесших различные хирургические вмешательства, испытывают боль в течение 2 нед после операции; примерно 75% из них сообщают об умеренной, тяжелой или экстремальной выраженности боли, которая оценивается по визуальной аналоговой шкале [1].

Неадекватная интраоперационная анальгезия существенно повышает риск хронической послеоперационной боли и осложнений. Это увеличивает длительность пребывания пациента в стационаре и расходы на здравоохранение [2].

Чрезмерное использование опиоидных анальгетиков замедляет пробуждение после операции, вызывает сонливость, угнетение дыхания и сопряжено с более высоким риском послеоперационной тошноты и рвоты, а также с другими побочными эффектами [3, 4]. Использование больших доз опиоидных анальгетиков может вызвать опиоид-индуцированную послеоперационную гипералгезию. Она развивается в результате ноцицептивной сенсибилизации, вызванной нейропластическими изменениями в периферической и центральной нервной системе, и значительного снижения болевого порога. Так, применение высоких доз ремифентанила во время операции связано с болью в послеоперационном периоде и большей потребностью в использовании морфина [5].

Боль и связанные с ней процессы. Боль — это сложное субъективное явление, сопровождающееся выраженной эмоциональной окраской, что в значительной степени затрудняет создание единой терминологии. Международная ассоциация по изучению боли (International Association for the Study of Pain, IASP) определяет ее как неприятное сенсорное и эмоциональное переживание, связанное с реальным или потенциальным повреждением тканей или описываемое в терминах такого повреждения [6]. Обычно боль ассоциируется с воздействием определенного стимула, но иногда она возникает в отсутствие каких-либо повреждений или заболеваний. Несмотря на то, что боль неприятна, она является неотъемлемой частью человеческого существования и важным защитным механизмом, обеспечивающим выживание и адаптацию к меняющимся условиям внешней среды. При патологии она утрачивает сигнальную функцию, перестает быть адаптивной и вызывает изменения нервной системы, что приводит к расстройству ее деятельности.

Процессы, лежащие в основе боли, обусловлены вовлечением множества структур и медиаторов и до конца не изучены. Они включают трансдукцию болевого стимула в нервный импульс, его проведение и модуляцию, а также восприятие боли в соматосенсорной коре. Механическое воздействие на ткани во время операции приводит к активации и сенсибилизации ноцицепторов. Затем по миелинизированным Aδ-волокнам информация передается в таламус, отвечающий за интеграцию сенсорной информации. В результате модуляции болевого сигнала происходит его ослабление или усиление посредством нисходящих и восходящих механизмов [7]. Восприятие боли включает распознавание, локализацию боли и реагирование на нее. В ходе этих процессов в соматосенсорной коре, в миндалевидном теле, гиппокампе и других структурах лимбической системы происходит формирование субъективного ощущения боли и эмоциональной реакции на нее [8].

Помимо получения и первичной переработки сенсорной информации, а также обеспечения нисходящего контроля боли некоторые ядра ствола мозга участвуют в активации вегетативной нервной системы [9]. Именно в них происходит переключение с ноцицептивной стимуляции на вегетативную. Эти центры связаны также с другими областями мозга, которые участвуют в вегетативной регуляции [10]. Существует определенное сходство областей коры, которые активизируются в ответ на болевые раздражители и в связи с симпатическим возбуждением. Наиболее важными из них являются передняя поясная извилина, островковая кора и амигдала. Таким образом, между соматосенсорной нервной системой и вегетативной нервной системой существует сложная взаимосвязь.

Именно вегетативная нервная система играет ведущую роль в реакции организма на боль. Так, симпатическая нервная система участвует в немедленном реагировании организма на чрезвычайные ситуации и обеспечивает реакцию, известную как «бей или беги». В ответ на болевую импульсацию она вызывает увеличение частоты сердечных сокращений (ЧСС), артериального давления (АД) и сердечного выброса. Помимо этого вегетативная нервная система может модулировать болевые пути посредством возбуждающих симпатических или тормозных парасимпатических механизмов, поэтому она также является частью эндогенной нисходящей модулирующей системы боли [11].

Из-за угнетения сознания в условиях общей анестезии невозможна субъективная оценка эмоционального компонента боли, поэтому повышение АД и ЧСС часто являются единственными параметрами, которые указывают на неадекватное обезболивание, а антиноцицепцию количественно оценивают по дозе опиоидных анальгетиков, необходимой для обеспечения стабильности данных параметров гемодинамики. Однако данная общепринятая практика является неоптимальной.

Во-первых, изменения сердечного ритма и уровня АД в ответ на болевое раздражение могут запаздывать. Задержка назначения обезболивающей терапии во время операции, связанная со сложностями ее диагностики, существенно увеличивает риск послеоперационной боли. В результате

продолжительного воздействия боли на организм происходит альтерация путей ее проведения, ведущую роль в которой играет нейропластичность. Современная концепция обезболивания предполагает максимально возможное раннее начало мультимодальной обезболивающей терапии. В связи с этим необходим параметр, реагирующий на болевые стимулы раньше, чем гемодинамика.

Во-вторых, на уровень АД и ЧСС влияет множество других параметров помимо болевого стимула, поэтому при высокой чувствительности они являются неспецифичными и ненадежными предикторами обезболивания [12]. Например, при использовании бета-блокаторов гемодинамика на болевые стимулы реагировать не будет, и оценка адекватности анальгезии будет затруднена. Большое количество влияющих на гемодинамику факторов затрудняет диагностику и своевременное начало обезболивающей терапии. Так, R.Daoust и соавт. в исследовании, включившем 153 567 пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии, показали, что изменение параметров гемодинамики не является специфическим проявлением боли. Клинически значимых различий ЧСС и уровня АД в ответ на болевой стимул авторы не обнаружили [13].

Таким образом, интраоперационный мониторинг анальгезии не должен основываться только на изменениях показателей гемодинамики. Именно поэтому появилась необходимость разработки чувствительного и специфичного объективного метода количественной оценки боли. Он должен быть минимально инвазивен, независим от наблюдателя, уровня сознания пациента, особенностей заболевания и локализации болевого стимула. В настоящее время для оценки боли и обезболивания наибольшее распространение получили методики, основанные на анализе изменяющейся в ответ на ноцицептивную стимуляцию активности вегетативной нервной системы. Это изменение вариабельности сердечного ритма (ВСР) и амплитуды пульсовой волны, кожной проводимости, а также реакции зрачка, которая оценивается с помощью пупиллометрии [14].

Индивидуальный подход к использованию анальгезии может обеспечить более стабильное состояние пациента во время операции, предотвратить появление неблагоприятных интраоперационных явлений, ускорить выздоровление и снизить риск послеоперационных осложнений. Идеальной методики, которая позволила бы подобрать оптимальные дозы опиоидных анальгетиков, пока не существует. Ввиду сложности механизмов боли маловероятно, что единственный подходящий параметр ее оценки будет когда-либо найден, поэтому необходимо использовать комбинацию различных параметров. Ниже кратко рассмотрены основные методические подходы, используемые в настоящее время для количественной оценки боли во время анестезии.

Вариабельность сердечного ритма. Ритм сердца зависит от автоматизма синусового узла, который находится под влиянием вегетативной нервной системы, различных гуморальных механизмов, а также процесса дыхания. ВСР — изменчивость интервалов между сокращениями миокарда, являющаяся показателем вегетативной регуляции сердца. ВСР является наиболее чувствительным методом оценки активности вегетативных воздействий на сердечный ритм, а также соотношения симпатического и парасимпатического отделов вегетативной нервной системы. Хотя отношения взаимодействия между данными отделами вегетативной нервной системы сложны и до конца не изучены, считается, что активация одного отдела тормозит другой по принципу функциональной синергии, что связано с их разнонаправленными и противоположными эффектами. Поскольку боль активирует симпатическую нервную систему и тормозит парасимпатическую систему, а обезболивание, наоборот, характеризуется низким симпатическим и высоким парасимпатическим тонусом, ВСР может быть использована для оценки адекватности анальгезии [15].

Суть метода состоит в измерении временных интервалов между R—R зубцами электрокардиограммы, построении рядов кардиоинтервалов с последующей математической обработкой полученных данных различными способами. В данном случае применяется исследование периодических составляющих ВСР, то есть частотный анализ. С помощью спектрального анализа R—R интервалы раскладываются на три зоны: высокой, низкой и очень низкой частоты, каждая из которых отражает активность различных регуляторных систем. Зона высоких частот (0,15—0,5 Гц) отражает активацию парасимпатической системы, по которой судят об уровне анальгезии [16].

У метода оценки ВСР существуют определенные ограничения. Во-первых, ВСР — это интегральный показатель, отражающий не только воздействие управляющих симпатических и парасимпатических влияний на сердце, но и работу механизмов регуляции целостного организма. Так, с помощью ВСР возможна оценка уровня взаимодействия центральных и автономных механизмов регуляции. В связи с этим необходима комплексная интерпретация результатов анализа ВСР, так как анализ только одной зоны частоты представляет собой упрощенный подход и не позволяет оценить сложную многокомпонентную и многоуровневую систему регуляции [17]. Во-вторых, на частоту сердечных сокращений влияет также дыхание. Каждый дыхательный цикл сопровождается изменениями активности парасимпатической системы, так, вдох временно тормозит ее активность, вызывая учащение ЧСС, а выдох, наоборот, стимулирует парасимпатическую нервную систему и замедляет ЧСС. Таким образом, синусовая дыхательная аритмия, присутствующая в норме при спонтанном дыхании, вносит значительный вклад в формирование ВСР. Зона высоких частот (0,15—0,5 Гц) находится в тесной взаимосвязи с амплитудой дыхательного паттерна, поэтому переход от спонтанной вентиляции к искусственной вентиляции легких с одинаковым и постоянным числом вдохов в минуту значительно снижает ценность ВСР в качестве маркера анальгезии во время операции [18].

Индекс анальгезии-ноцицепции. Количественная оценка ВСР лежит в основе индекса анальгезии-ноцицепции (ANI, Analgesia Nociception Index, аппарат ANI-Monitor «MetroDoloris»,Франция), неинвазивного показателя баланса ноцицепции и антиноцицепции. Данный индекс рассчитывается по сигналу электрокардиограммы и отражает парасимпатическое влияние на сердце и, следовательно, уровень анальгезии. Это числовой индекс, который вычисляется по формуле:

$$ANI = 100 \times (a \times AUCmin + b)/12{,}8,$$

где a, b — индексы, рассчитанные фирмой-производителем; $AUCmin$ — минимум площади под кривой серии R—R интервалов. Рассчитывается также показатель pS, отражающий активность парасимпатического отдела вегетативной нервной системы, индуцированное каждым дыхательным циклом расстояние R—R.

ANI варьирует от 100 до 0, где 100 — это отсутствие боли, а 0 — максимальная боль. Показано, что значения ANI

в диапазоне от 50 до 70 коррелируют с адекватной интраоперационной анальгезией. Монитор постоянно отображает два значения: значение ANI в данный момент (ANIi), полученное на основании измерений, проводимых каждые 64 секунд с 1 секундой погрешности, а также среднее значение ANI за 4 мин (ANIm) [19]. По сути, метод является дискретным, так как 64 с — относительно длинный промежуток времени, за который может произойти значительный болевой стимул **(рис. 1, 2)**. Приведенные в статье иллюстрации взяты из интернета и находятся в свободном доступе.

ANI является более чувствительным индикатором периоперационной боли, чем ЧСС и АД, так как он в большей степени коррелирует с болевыми стимулами, чем эти параметры [20, 21]. Показано, что ANI является информативным параметром для мониторинга интраоперационной



Рис. 1. **Интерфейс монитора определения индекса аналгезии—ноцицепции (ANI) — ANI-Monitor («MetroDoloris», Франция).**
Все рисунки взяты из интернета, свободный доступ.

Fig. 1a. **ANI screen display.**
Все рисунки взяты из интернета, свободный доступ.



Рис. 2. **Внешний вид монитора определения индекса аналгезии—ноцицепции (ANI) и электродов — ANI-Monitor («MetroDoloris», Франция).**

Fig. 2. **ANI monitor and electrodes.**

и послеоперационной анальгезии, коррелирует с дозами анальгетиков во время операции, одинаково эффективен как при тотальной внутривенной анестезии, так и при ингаляционной анестезии севофлураном [22]. У пациентов нейрохирургического профиля при выполнении супратенториальной краниотомии выявлена корреляция ANI с ЧСС (p<0,0001) и уровнем среднего АД (p<0,0001). Любой болевой стимул, который увеличивал ЧСС и АД, уменьшал величину ANI, в то время как после введения фентанила наблюдалось значительное снижение ЧСС и уровня среднего АД, что сопровождалось увеличением ANI [23].

Как показали H.D. Upton и соавт., ANI может быть использован для интраоперационного подбора доз фентанила. В исследовании, включившем 50 больных, которым выполнена ламинэктомия, пациентам контрольной группы назначали фентанил, руководствуясь стандартной клинической практикой анестезиолога, а при назначении фентанила пациентам исследуемой группы ориентировались на значения ANI. В результате у пациентов исследуемой группы целевая концентрация фентанила была в среднем на 27% выше в течение особенно болезненных периодов операции, интубации и разреза кожи по сравнению с пациентами контрольной группы (95% ДИ, 3—57%; p=0,03). Авторами выявлена статистически значимая корреляция между значениями ANI и целевой концентрацией фентанила (0,9%, 95% ДИ, 0,5—1,3%; p <0,0001), что, по их мнению, позволяет использовать ANI для объективного интраоперационного введения фентанила [24].

Вместе с тем слепое рандомизированное контролируемое исследование J. Szental и соавт., включившее 120 пациентов, которым выполнена лапароскопическая холецистэктомия, не показало преимуществ использования ANI для интраоперационного подбора дозировок морфина. Поддержание ANI во время операции равного или больше 50 не позволило снизить частоту послеоперационной боли (50,8% по сравнению с 45%; при 95% ДИ от 23,7 до 12,1%, p=0,58) или частоту использования послеоперационной анальгезии [25].

У метода существуют определенные ограничения. ANI нельзя интерпретировать в отсутствие дыхания, например, при апноэ в период интубации трахеи, при изменении частоты дыхания и дыхательных объемов во время 64-секундного измерения. Лекарственные препараты, влияющие на ВСР, будут влиять и на значение ANI. С одной стороны, антихолинергические препараты, например атропин, влияют на ЧСС вследствие ослабления тормозящего действия на сердце блуждающего нерва. С другой стороны, кетамин не вызывает существенного снижения средних значений ANI, хотя он повышает уровень АД и ЧСС [26]. ANI нельзя использовать при аритмиях и при наличии искусственного водителя ритма. Помимо этого электрод, оценивающий ВСР, невозможно разместить на грудине при операциях на сердце. Оригинальный метод не предназначен для оценки адекватности анальгезии у детей, так как у них более высокая частота дыхания и другие параметры гемодинамики. В настоящее время разрабатывается методика оценки ANI, специально предназначенная для детей и новорожденных [27, 28].

Помимо этого ANI является статическим показателем, который направлен на измерение абсолютного значения в данный момент времени, он не может быть использован для предсказания риска гемодинамической реакции во время анестезии в ответ на ноцицептивную стимуляцию. В связи с этим E. Boselli и соавт. предложили динамический индекс анальгезии-ноцицепции (DANI), который основан на анализе изменений и поэтому лучше отражает гемодина-

мическую реактивность, чем другие статические показатели. Площадь под кривой для DANI составила 0,90 по сравнению с 0,50 для статического ANI, что отражает высокую чувствительность и специфичность метода [29].

Индекс хирургического стресса. Индекс хирургического стресса (SSI, Surgical Stress Index, аппарат GE Healthcare Finland Oy, Финляндия) основан на ВСР и фотоплетизмографии (PPG), которая косвенно отражает тонус периферических сосудов. При болевой импульсации и активации симпатической нервной системы происходит дистальная вазоконстрикция, что влияет на амплитуду пульсовой волны.

SSI вычисляется по формуле:

$$100—(0{,}7\cdot PPGAnorm+0{,}3\cdot HBInorm),$$

где *PPGAnorm* — нормализованная пульсовая фотоплетизмографическая амплитуда; *HBInorm* — интервал R—R.

Причем P. Talke указывает, что болевой стимул влияет именно на тот компонент PPG, который соответствует разнице между самым высоким (конечным диастолическим) и самым низким (конечным систолическим) значениями каждого импульса с учетом длительности прохождения пульсовой волны и является результатом пульсирующей части артериальной крови [30]. В результате вычислений получается значение от 0 до 100, где 100 соответствует высокому уровню хирургического стресса, а 0 — низкому уровню хирургического стресса [31]. SSI впоследствии переименован в хирургический плетизмографический индекс (SPI, Surgical Pleth Index) **(рис. 3)**.

Показано, что значение данного индекса возрастает при болевых стимулах, интубации и разрезе кожи у пациентов нейрохирургического профиля [32], а также снижается в зависимости от дозы при назначении опиоидов. SSI (SPI) наиболее часто используется для подбора доз ремифентанила и оценки фармакодинамического ответа после его назначения. Анальгезия ремифентанилом считается адекватной при целевых параметрах SSI от 20 до 50 [33].

В рандомизированном исследовании X. Chen и соавт., включившем 80 пациентов оториноларингологического профиля, показано, что использование SSI позволило значительно снизить дозы ремифентанила во время операции (9,5±3,8 мкг′кг$^{-1}$′ч$^{-1}$ по сравнению с 12,3±5,2 мкг′кг$^{-1}$′ч$^{-1}$; $p<0{,}05$), а также число случаев периоперационных изменений гемодинамики (84 инцидента по сравнению с 556 в контрольной группе; $p<0{,}01$). У пациентов наблюдались различные реакции на болевые стимулы, однако у пациентов контрольной группы чаще регистрировали гипотензию (67 инцидентов по сравнению с 5; $p<0{,}01$) и брадикардию (111 по сравнению с 23), что может косвенно указывать на передозировку анальгетиков [34]. Таким образом, использование SSI позволяет достичь адекватной анальгезии во время операции, что обеспечивает стабильный уровень гемодинамики. По данным крупного метаанализа, включившего 463 пациента, использование SPI позволило значительно сократить применение опиоидных анальгетиков (среднее отклонение –0,41; при 95% ДИ от –0,70 до –0,11; $I^2=53\%$) и уменьшить время до экстубации (среднее отклонение –1,91; при 95% ДИ от –3,33 до –0,49; $I^2=67\%$) [35].

На PPG влияет большое количество факторов, например, волемический статус пациента, изменение периферических сосудов из-за сахарного диабета или хронической артериальной гипертензии, использование регионарной анестезии при операциях на верхних конечностях, вазопрессоров или температура воздуха в операционной [36]. Поскольку SSI (SPI) включает оценку ВСР, на него также влияют антихолинергические препараты и бета-блокаторы. Кроме того, в большинстве исследований SSI и SPI в качестве обезболивающего препарата оценивался ремифентанил, на который истек срок действия регистрационного удостоверения на территории РФ. SPI — это статический показатель, поэтому предпочтительнее его оценка в динамике. Отмечено, что площадь под кривой показателя delta-SPI, который является динамическим показателем, составила 0,84. Чувствительность и специфичность delta-SPI как предиктора интраоперационной реакции на боль составили 95 и 69% соответственно [37]. Помимо этого существует методика графического анализа контура периферической объемной пульсовой волны, полученного с помощью PPG. Так, в исследовании Y. Yang и соавт. показано, что в послеоперационном периоде значительно снижаются амплитуда, а также наклон пика PPG, образованный за счет систолической волны, что может быть связано с вазоконстрикцией из-за активации симпатической нервной системы. Графические параметры PPG в качестве независимого предиктора послеоперационной боли обладали 74,0% чувствительностью и 86,0% специфичностью по сравнению с 65,9% и 66,5% соответственно у SPI [38].

Кожная проводимость. На другом принципе основана методика измерения кожной проводимости (SC, skin conductance, детектор болевого стресса «Med-Storm Innovation AS», Норвегия). Проводимость кожи — это мера того, как электрический ток будет проходить через кожу в зависимости от ее влажности. Она в значительной степени определяется количеством и активностью потовых желез, которые выделяют потовый секрет, состоящий из воды и солей, что обеспечивает быстрое проведение электрического сигнала. Потовые железы, находящиеся на ладонях и подошвах, контролируются симпатической нервной системой. Болевая импульсация приводит к активации симпатической нервной системы, в результате чего происходит выделение потового секрета и SC увеличивается. Когда пот реабсорбируется, проводимость уменьшается. Один такой цикл выделения и реабсорбции пота создает один пик SC. Количество пиков SC, их амплитуда и относительная площадь под кривой напрямую соотносятся с тем, насколько сильно воздействие болевого стимула.

Колебания SC регистрируются тремя кожными электродами, прикрепленными к ладони или подошве пациента и подключенными к монитору, который вычисляет амплитуду флуктуаций SC (ASCF) и число флуктуаций SC в секунду (NFSC, или pps). Затем число флуктуаций конвертируется в шкалу с цветной маркировкой от белого (0—0,07 pps, полное отсутствие боли), светло-желтого (0,14 pps), желтого (0,21—0,27 pps), оранжевого (0,33 pps) до красного (больше 0,4 pps, сильная боль). На мониторе также отображается площадь под кривой от белого (0—2), отражающего достаточную анальгезию, до синего цвета (5—10), отражающего неадекватную анальгезию. Интервал между симпатической стимуляцией и повышением уровня SC составляет 2 с **(рис. 4, 5)** [39].

Хотя показано, что изменение SC коррелировало с уровнем боли и дозой ремифентанила [40], данное исследование сделано разработчиками методики. T. Ledowski и соавт. провели исследование, в котором сравнивали изменение SC и индекс хирургического стресса для оценки адекватности периоперационной анальгезии у 20 пациентов. В результате установлено, что SSI (среднее –9; при 95% ДИ от –13 до –5; $p<0{,}001$), но не NFSC (среднее —0,01 при



Рис. 3. **Числовое значение хирургического плетизмографического индекса (SPI), выводимое на монитор («GE Healthcare Finland Oy», Финляндия).**

Fig. 3. **SPI value displayed on the GE Healthcare monitor.**

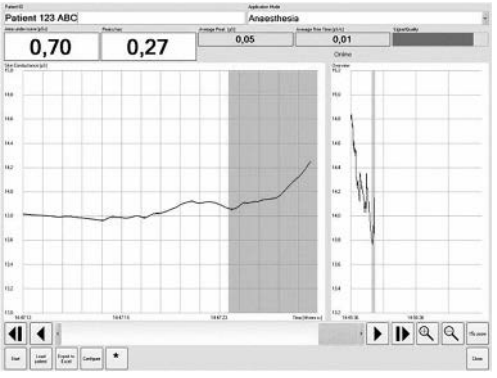

Рис. 4. **Интерфейс монитора детектора болевого стресса («Med-Storm Innovation AS», Норвегия).**

Fig. 4. **Med-Storm screen display.**



Рис. 5. **Внешний вид монитора детектора болевого стресса («Med-Storm Innovation AS», Норвегия).**

Fig. 5. **Med-Storm monitor.**

95% ДИ от –0,05 до 0,03; p=0,66) отражал ответ на болевой стимул и введение опиоидных анальгетиков [41].

На SC, помимо холинергических и антихолинергических препаратов [42], влияют температура воздуха в операционной [43], а также температура и свойства кожи [44]. Кроме этого, исследования изменения SC у детей не показали никаких преимуществ перед другими методами оценки анальгезии [45]. Различия между кожной проводимостью у отдельных новорожденных ограничивают полезность SC в качестве метода мониторинга анальгезии у детей [46].

Индекс ноцицепции. Индекс ноцицепции (NoL, nociception level, PMD100™, «Medasense Biometrics Ltd.», Израиль) — неинвазивный индекс анальгезии, основанный на комбинации физиологических параметров, связанных с ноцицепцией, включающих ЧСС, ВСР, амплитуду PPG, SC и NFSC, представляющий числовой индекс от 100 до 0 **(рис. 6, 7)**. NoL лучше коррелирует с болевыми стимулами и назначением анальгетиков, чем каждый из этих параметров по отдельности [47].

N. Ben-Israel и соавт. предложили два метода включения этих параметров в один индекс: NoL_{linear}, основанный на обычной линейной регрессии, и $NoL_{non\text{-}linear}$, основанный на нелинейной регрессии random forest. Random

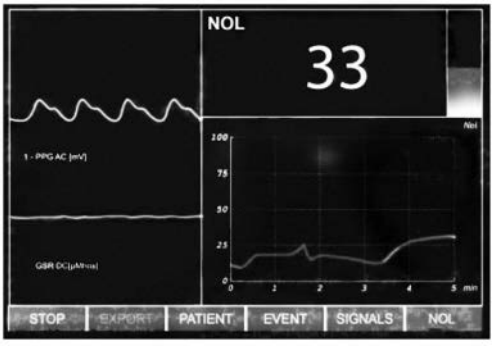

Рис. 6. **Интерфейс монитора определения индекса ноцицепции PMD100™ («Medasense Biometrics Ltd.», Израиль).**

Fig. 6. **NoL, PMD-100 screen display.**



Рис. 7. **Внешний вид монитора определения индекса ноцицепции PMD100™ («Medasense Biometrics Ltd.», Израиль).**

Fig. 7. **NoL, PMD-100 monitor.**

forest — это алгоритм анализа информации, заключающийся в использовании совокупности решающих «деревьев», каждое из которых само по себе дает очень невысокое качество классификации, но за счет их большого количества результат получается хорошим. Данный алгоритм позволяет повысить точность производимых измерений и их анализа. Как NoL_{linear}, так и $NoL_{non-linear}$ значительно увеличивались после воздействия болевых раздражителей (ранговый критерий Уилкоксона, $p<0,01$), в то время как отдельные параметры, которые включают NoL, отвечали лишь частично. И хотя оба варианта обработки информации позволили дифференцировать болевые стимулы (площадь под кривой (AUC)=0,97) по сравнению с отдельными параметрами (AUC=0,56—0,74), $NoL_{non-linear}$ лучше оценивает уровень ноцицепции по сравнению с NoL_{linear} (R=0,88 по сравнению с R=0,77, $p<0,01$). Эти результаты демонстрируют преимущества многопараметрического анализа, используемого в основе расчета индекса NoL [48].

Исследования NoL показывают наиболее обнадеживающие результаты. Так, L. Bollag и соавт. отметили, что NOL значительно увеличился у всех пациентов при видеоассистированных торакоскопических хирургических вмешательствах после интубации в среднем на 10,2 балла (ДИ: 4,5—16,0; p=0,002). После разреза у 10 пациентов без эпидуральной анальгезии NOL увеличился в среднем на 13,9 баллов (ДИ: 7,4—20,3; p=0,0001) по сравнению с 5,4 баллами (ДИ: –6,3—17,1; p=0,29) у 10 пациентов с эпидуральной анальгезией [49]. Площадь под кривой NoL составила 0,93 (при 95% ДИ, от 0,89 до 0,97) по сравнению с 0,73 (при 95% ДИ, от 0,65 до 0,81) для SPI и 0,67 (при 95% ДИ, от 0,58 до 0,75) для ЧСС. Индекс NoL способен дифференцировать болевые и неболевые стимулы во время операции с чувствительностью и специфичностью 87 и 84% соответственно [50].

В проспективном обсервационном одноцентровом исследовании P. Stöckle и соавт. у 40 пациентов, которым выполнена лапаротомия, проводили сравнение NoL с параметрами гемодинамики, а именно с ЧСС и уровнем среднего АД, а также с ANI. В результате установлено, что значения NoL после болевой стимуляции были значительно выше, чем до стимуляции (p<0,0001), а площадь под кривой для NOL во время болевой стимуляции была больше, чем для всех других параметров (p=0,94) [51].

Хотя NoL основан на большом количестве физиологических переменных, колебания отдельных измеряемых параметров не вносят пропорциональных изменений в его значение, так как для его расчета используется сложный математический анализ [50].

В связи с этим NoL кажется довольно перспективным методом оценки анальгезии, к тому же он включает оценку множества параметров изменения тонуса вегетативной нервной системы в ответ на ноцицептивную стимуляцию.

Пупиллометрия. Диаметр зрачка обеспечивается дилататором зрачка, который иннервируется симпатическими волокнами и сфинктером зрачка, который иннервируется парасимпатической нервной системой. Рефлекс дилатации зрачка (PDR) позволяет оценить ответ на ноцицептивную стимуляцию, он представляет собой дилатацию ипсилатерального зрачка в ответ на боль. Если правая сторона подвергается воздействию болевого стимула, правый зрачок расширяется (увеличивается на 1—2 мм от исходного диаметра) [52].

В настоящий момент существует несколько приборов, предназначенных для оценки изменения диаметра зрачка в ответ на болевой стимул: NeurOptics PLR-100 («NeurOptics Inc.», Канада), VideoalgesiGraph («Synopsys, Inc.», Франция) и AlgiScan («IDMed», Франция), однако нет данных, подтверждающих превосходство какого-либо конкретного устройства. PDR измеряется с помощью одного из представленных пупиллометров и поверхностных электродов, прикрепленных к коже ладони в области иннервации срединного нерва. Воздействие электрических стимулов приводит к дилатации зрачка. Происходит калибровка прибора — поиск минимального тока от 10 до 60 мА, при котором срабатывает рефлекс. Затем в соответствии с полученным калибровочным значением высчитывается порог изменения рефлекса для меры влияния анальгетиков. Чем выше порог рефлекса, тем сильнее потребность в анальгезии **(рис. 8, 9)**.

PRD обеспечивает более быстрый ответ на болевой стимул, чем параметры гемодинамики [53]. Исследование

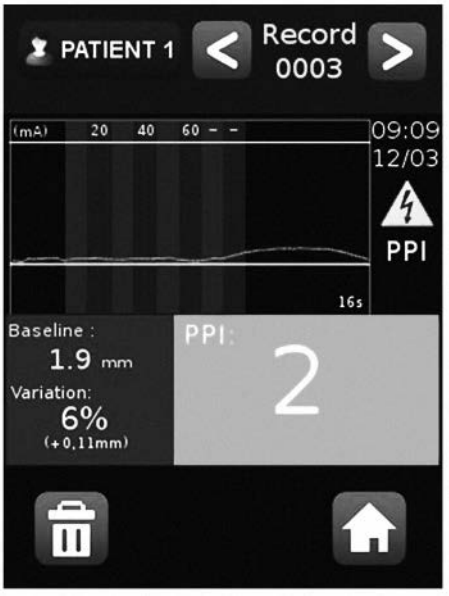

Рис. 8. **Интерфейс пупиллометра AlgiScan («IDMed», Франция).**
Fig. 8. **AlgiScan screen display.**



Рис. 9. **Внешний вид пупиллометра AlgiScan («IDMed», Франция).**
Fig. 9. **AlgiScan monitor.**

A. Jakuscheit и соавт., включившее 110 пациентов при эндопротезировании тазобедренного сустава, показало, что PDR значительно и независимо коррелирует с болевым стимулом (Spearman's p= –0,28, p<0,01), а также с уровнем пос-леоперационной боли и отсроченной экстубацией вследствие угнетения дыхательного центра опиоидными анальгетиками [54]. Кроме того, использование пупиллометрии позволило значительно сократить потребление ремифентанила с 7,9 мг×кг$^{-1}$×ч$^{-1}$ до 3,8 мг×кг$^{-1}$×ч$^{-1}$; разница составила 4,2 мг×кг$^{-1}$×ч$^{-1}$ (при 95% ДИ, от 3,0 до 5,3 мг×кг$^{-1}$×ч$^{-1}$; p<0,001) и потребность в морфине после операции (дисперсионный анализ с повторными измерениями 0,3±0,1 по сравнению с 0,4±0,2 мг×кг$^{-1}$; p=0,048) [55].

Пупиллометрия является наиболее перспективным методом оценки интраоперационной анальгезии у детей. I. Constant и соавт. отмечают, что PDR является более чувствительным показателем ноцицепции у детей, чем обычно используемые параметры гемодинамики. У всех детей после болевой стимуляции произошла значительная дилатация зрачка (+200% от исходного через 60 с). Напротив, ЧСС и АД увеличились в среднем на 11 (7%) и 10 (8%) ударов в минуту соответственно. Введение альфентанила, наоборот, вызывало уменьшение диаметра зрачка [56]. Данные одноцентрового проспективного исследования M. Connelly и соавт. показали, что существующая корреляция максимальной скорости и диаметра сужения зрачка с болевым стимулом делает возможным использование пупиллометрии в качестве неинвазивного метода для определения анальгезии у детей [57]. Однако следует учесть, что у детей в возрасте до 12 мес PRD является не до конца сформированным, что связано с незрелостью путей центральной нервной системы [58].

PRD сохраняется у пациентов при анестезии изофлураном, десфлураном, севофлураном или пропофолом. Однако его интерпретация затруднена при использовании больших доз опиоидных анальгетиков. По-видимому, это связано с блокадой тормозных влияний ядра Эдингера-Вестфаля на диаметр зрачка [59]. Рефлекс также сохраняется после блокады альфа1-адренергических рецепторов во время анестезии десфлураном, что свидетельствует о том, что симпатический вклад в размер зрачка незначителен. С другой стороны, метоклопрамид и дроперидол подавляют PDR, а дексмедетомидин значительно снижает его амплитуду [60].

При таких состояниях, как птоз, косоглазие, анизокория, помутнение роговицы, а также при афферентных и эфферентных зрачковых дефектах интерпретация показателей пупиллометра затруднена. Помимо этого метод пупиллометрии является дискретным, то есть он не позволяет оценивать баланс ноцицепции и антиноцицепции непрерывно. Для измерения PDR необходимы определенные усилия, и оно требует постоянного контроля со стороны анестезиолога. Немаловажным является тот факт, что оценка PDR требует доступа к глазам во время операции, что является затрудненным в нейрохирургической практике.

Сравнительная характеристика приборов, используемых для количественной оценки боли во время операции
Comparative characteristics of devices used to quantify intraoperative pain

Параметр	Производитель	Принцип	Непрерывность	Зависимость от оператора	Ограничения	Детекция болевого стимула	Снижение доз аналгетиков	Снижение послеоперационных осложнений
Индекс анальгезии—ноцицепции (ANI)	«MetroDoloris», Франция	ВСР	—	—	Антихолинергические препараты. Аритмии и кардиостимуляторы. Операции на сердце. Интубация трахеи	+	+	—
Индекс хирургического стресса (SSI)	«GE Healthcare Finland Oy», Финляндия	ВСР, PPG	+	—	Волемический статус. Сахарный диабет. Артериальная гипертензия. Регионарная анестезия. Гипотермия. Вазопрессоры. Антихолинергические препараты. Бета-блокаторы	+	+	—
Число флюктуаций проводимости кожи в секунду (NFSC)	«Med-Storm Innovation AS», Норвегия	SC	+	—	Холинергические и антихолинергические препараты. Температура воздуха в операционной. Свойства кожи	—	—	—
Индекс ноцицепции (NoL)	PMD100™, «Medasense Biometrics Ltd.», Израиль	ЧСС, ВСР, PPG, SC	+	—	Недостаточно данных	+	+	—
Рефлекс дилатации зрачка (PDR)	NeurOptics PLR-100, «NeurOptics Inc.», Канада. AlgiScan, «IDMed», Франция	Пупиллометрия	—	+	Большие дозы опиоидных анальгетиков. Метоклопрамид. Дроперидол. Дексмедетомидин	+	+	+

Примечание. ВСР — вариабельность сердечного ритма; PPG — фотоплетизмография; SC — кожная проводимость; ЧСС — частота сердечных сокращений.

Сравнительная характеристика приборов, используемых для количественной оценки боли во время операции, представлена в **таблице**.

Заключение

Анализ данных литературы свидетельствует о том, что в настоящее время специалисты серьезно озадачились проблемой количественной оценки боли во время анестезии, и для этой цели разработан и клинически апробирован ряд методик. Несмотря на то, что в целом пока эти разработки не являются абсолютно клинически востребованными, в будущем, возможно, ситуация изменится. Достаточно напомнить, что количественная оценка глубины анестезии ранее тоже вызывала определенные сомнения, а сейчас этот подход, например, с помощью BIS технологии, прочно вошел в клиническую практику анестезиологии.

Финансирование. *Исследование не имело финансовой поддержки.*

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gan TJ, Habib AS, Miller TE, White W, Apfelbaum JL. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey. *Current Medical Research and Opinion*. 2014;30(1):149-160. https://doi.org/10.1185/03007995.2013.860019
2. Hah JM, Bateman BT, Ratliff J, Curtin C, Sun E. Chronic Opioid Use after Surgery: Implications for Perioperative Management in the Face of the Opioid Epidemic. *Anesthesia and Analgesia*. 2017;125(5):1733-1740. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002458
3. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S, Jalota L, Hornuss C, Whelan RP, Zhang K, Cakmakkaya OS. Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *British Journal of Anaesthesia*. 2012;109(5):742-753. https://doi.org/10.1093/bja/aes276
4. Boyer EW. Management of Opioid Analgesic Overdose. *New England Journal of Medicine*. 2012;367(2):146-155. https://doi.org/10.1056/NEJMra1202561
5. Fletcher D, Martinez V. Opioid-induced hyperalgesia in patients after surgery: A systematic review and a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*. 2014;112(6):991-1004. https://doi.org/10.1093/bja/aeu137
6. Bonica JJ. The need of taxonomy. Pain. 1979;6(3):247-248.
7. Basbaum AI, Bautista DM, Scherrer G, Julius D, Murugan R, Manuscript A. Cellular and Molecular Mechanisms of Pain. *Cell*. 2009;139(2):267-284. https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.09.028
8. Almeida TF, Roizenblatt S, Tufik S. Afferent pain pathways: A neuroanatomical review. *Brain Research*. 2004;1000(1-2):40-56. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2003.10.073
9. Crockett A, Panickar A. Role of the sympathetic nervous system in pain. *Anaesthesia and Intensive Care Medicine*. 2011;12(2):50-54. https://doi.org/10.1016/j.mpaic.2010.10.023
10. Bantel C, Trapp S. The role of the autonomic nervous system in acute surgical pain processing — what do we know? *Anaesthesia*. 2011;66(7):541-544. https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2011.06791.x
11. Schlereth T, Birklein F. The sympathetic nervous system and pain. *Neuro Molecular Medicine*. 2008;10:141-147. https://doi.org/10.1007/s12017-007-8018-6
12. Cividjian A, Petitjeans F, Liu N, Ghignone M, de Kock M, Quintin L. Do we feel pain during anesthesia? A critical review on surgery-evoked circulatory changes and pain perception. Best Practice and Research. *Clinical Anaesthesiology*. 2017;31(4):445-467. https://doi.org/10.1016/j.bpa.2017.05.001
13. Daoust R, Paquet J, Bailey B, Lavigne G, Piette É, Sanogo K, Chauny JM. Vital signs are not associated with self-reported acute pain intensity in the emergency department. *CJEM: Canadian Journal of Emergency Medical Care*. 2016;18(1):19-27. https://doi.org/10.1017/cem.2015.21
14. Cowen R, Stasiowska MK, Laycock H, Bantel C. Assessing pain objectively: The use of physiological markers. *Anaesthesia*. 2015;70(7):828-847. https://doi.org/10.1111/anae.13018
15. Taralov ZZ, Terziyski KV, Kostianev SS. Heart Rate Variability as a Method for Assessment of the Autonomic Nervous System and the Adaptations to Different Physiological and Pathological Conditions. *Folia Medica*. 2015;57:173-180. https://doi.org/10.1515/folmed-2015-0036
16. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere JBT. Heart rate variability during total intravenous anesthesia: Effects of nociception and analgesia. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2009;147(1-2):91-96. https://doi.org/10.1016/j.autneu.2009.01.005
17. Баевский Р.М. Анализ вариабельности сердечного ритма: история и философия, теория и практика. *Клиническая информатика и телемедицина*. 2004;1:54-64.
Baevskij RM. Analiz variabel'nosti serdechnogo ritma: istoriya i filosofiya, teoriya i praktika. *Klinicheskaya informatika i telemedicina*. 2004;1:54-64. (In Russ.).
18. De Jonckheere J, Bonhomme V, Jeanne M, Boselli E, Gruenewald M, Logier R, Richebé P. Physiological Signal Processing for Individualized Antinociception Management During General Anesthesia: a Review. *Yearbook of Medical Informatics*. 2015;10(1):95-101. https://doi.org/10.15265/IY-2015-004/
19. Gruenewald M, Ilies C, Herz J, Schoenherr T, Fudickar A, Höcker J, Bein B. Influence of nociceptive stimulation on analgesia nociception index (ANI) during propofol-remifentanil anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia*. 2013;110(8):1024-1030. https://doi.org/10.1093/bja/aet019
20. Jeanne M, Clément C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2012;26(4):289-294. https://doi.org/10.1007/s10877-012-9354-0
21. Gruenewald M, Herz J, Schoenherr T, Thee C, Steinfath M, Bein B. Measurement of the nociceptive balance by analgesia nociception index and surgical pleth index during sevoflurane-remifentanil anesthesia. *Minerva Anestesiologica*. 2015;81:480-489.
22. Turan G, Ar AY, Kuplay YY, Demiroluk O, Gazi M, Akgun N, Celikoglu E. Analgesia Nociception Index for perioperative analgesia monitoring in spinal surgery. *Brazilian Journal of Anesthesiology*. 2017;67(4):370-375. https://doi.org/10.1016/j.bjan.2017.03.004
23. Kommula LK, Bansal S, Umamaheswara Rao GS. Analgesia Nociception Index Monitoring During Supratentorial Craniotomy. *Journal of Neurosurgical Anesthesiology*. 2019;31(1):57-61. https://doi.org/10.1097/ANA.0000000000000464
24. Upton HD, Ludbrook GL, Wing A, Sleigh JW. Intraoperative «analgesia nociception index» — guided fentanyl administration during sevoflurane anesthesia in lumbar discectomy and laminectomy: A randomized clinical trial. *Anesthesia and Analgesia*. 2017;125(1):81-90. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001984
25. Szental JA, Webb A, Weeraratne C, Campbell A, Sivakumar H, Leong S. Postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy is not reduced by intraoperative analgesia guided by analgesia nociception index (ANI) monitoring: A randomized clinical trial. *British Journal of Anaesthesia*. 2015;114(4):640-645. https://doi.org/10.1093/bja/aeu411
26. Bollag L, Ortner CM, Jelacic S, Rivat C, Landau R, Richebé P. The effects of low-dose ketamine on the analgesia nociception index (ANI) measured with the novel PhysioDolorisTM analgesia monitor: a pilot study. *Journal of Clinical Monitoring and Computing*. 2015;29(2):291-295. https://doi.org/10.1007/s10877-014-9600-8
27. De Jonckheere J, Rakza T, Logier R, Jeanne M, Jounwaz R, Storme L. Heart rate variability analysis for newborn infants prolonged pain assessment.

Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. 2011;7747-7750. https://doi.org/10.1109/IEMBS.2011.6091909

28. Waxman JA, Riddell RRP, Tablon P, Schmidt LA, Pinhasov A. Development of Cardiovascular indices of acute pain responding in infants: A systematic review. *Pain Research and Management.* 2016;8458696. https://doi.org/10.1155/2016/8458696
29. Boselli E, Logier R, Bouvet L, Allaouchiche B. Prediction of hemodynamic reactivity using dynamic variations of Analgesia/Nociception Index (ΔANI). *Journal of Clinical Monitoring and Computing.* 2016;30(6):977-984. https://doi.org/10.1007/s10877-015-9802-8
30. Talke P. The effect of tracheal intubation-induced autonomic response on photoplethysmography. *Anesthesiology Research and Practice.* 2017;7646541. https://doi.org/10.1155/2017/7646541
31. Huiku M, Uutela K, van Gils M, Korhonen I, Kymäläinen M, Meriläinen P, Paloheimo M, Rantanen M, Takala P, Viertiö-Oja H, Yli-Hankala A. Assessment of surgical stress during general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia.* 2007;98(4):447-455. https://doi.org/10.1093/bja/aem004
32. Bonhomme V, Uutela K, Hans G, Maquoi I, Born JD, Brichant JF, Lamy M, Hans P. Comparison of the Surgical Pleth IndexTM with haemodynamic variables to assess nociception-anti-nociception balance during general anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia.* 2011;106(1):101-111. https://doi.org/10.1093/bja/aeq291
33. Gruenewald M, Meybohm P, Ilies C, Höcker J, Hanss R, Scholz J, Bein B. Influence of different remifentanil concentrations on the performance of the surgical stress index to detect a standardized painful stimulus during sevoflurane anaesthesia. *British Journal of Anaesthesia.* 2009;103(4):586-593. https://doi.org/10.1093/bja/aep206
34. Chen X, Thee C, Gruenewald M, Wnent J, Illies C, Hoecker J, Hanss R, Steinfath M, Bein B. Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: A pilot study. *Anesthesiology.* 2010;112(5):1175-1183. https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181d3d641
35. Won YJ, Lim BG, Kim YS, Lee M, Kim H. Usefulness of surgical pleth index-guided analgesia during general anesthesia: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of International Medical Research.* 2018;46(11):4386-4398. https://doi.org/10.1177/0300060518796749
36. Ahonen J, Jokela R, Uutela K, Huiku M. Surgical stress index reflects surgical stress in gynaecological laparoscopic day-case surgery. *British Journal of Anaesthesia.* 2007;98(4):456-461. https://doi.org/10.1093/bja/aem035
37. Won YJ, Lim BG, Yeo GE, Lee MK, Lee DK, Kim H, Lee IO, Kong MH. The effect of nicardipine on the surgical pleth index during thyroidectomy under general anesthesia: A prospective double-blind randomized controlled trial. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(6):6154. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000006154
38. Yang YL, Seok HS, Noh GJ, Choi BM, Shin H. Postoperative pain assessment indices based on photoplethysmography waveform analysis. *Frontiers in Physiolology.* 2018;9:1-11. https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01199
39. Storm H. Changes in skin conductance as a tool to monitor nociceptive stimulation and pain. *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2008;21(6):796-804. https://doi.org/10.1097/ACO.0b013e3283183fe4
40. Storm H, Støen R, Klepstad P, Skorpen F, Qvigstad E, Raeder J. Nociceptive stimuli responses at different levels of general anaesthesia and genetic variability. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica.* 2013;57(1):89-99. https://doi.org/10.1111/aas.12017
41. Ledowski T, Pascoe E, Ang B, Schmarbeck T, Clarke MW, Fuller C, Kapoor V. Monitoring of intra-operative nociception: Skin conductance and surgical stress index versus stress hormone plasma levels. *Anaesthesia.* 2010;65(10):1001-1006. https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2010.06480.x
42. Ledowski T, Preuss J, Schug SA. The effects of neostigmine and glycopyrrolate on skin conductance as a measure of pain. *European Journal of Anaesthesiolology.* 2009;26(9):777-781. https://doi.org/10.1097/EJA.0b013e32832bb678
43. Valkenburg AJ, Niehof SP, Van Dijk M, Verhaar EJM, Tibboel D. Skin conductance peaks could result from changes in vital parameters unrelated to pain. *Pediatric Research.* 2012;71(4 Pt 1):375-379. https://doi.org/10.1038/pr.2011.72
44. Tronstad C, KalvØy H, Grimnes S, Martinsen ØG. Waveform difference between skin conductance and skin potential responses in relation to electrical and evaporative properties of skin. *Psychophysiology.* 2013;50(11):1070-1078. https://doi.org/10.1111/psyp.12092
45. Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, Guye ML, Piana F, Constant I. Pain monitoring in anesthetized children: First assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanil. Pediatric *Anesthesia.* 2013;23(2):149-155. https://doi.org/10.1111/pan.12071
46. van der Lee R, Jebbink LJG, van Herpen THM, d'Haens EJ, Bierhuizen J, van Lingen RA. Feasibility of monitoring stress using skin conduction measurements during intubation of newborns. *European Journal of Pediatrics.* 2016;175:237-243. https://doi.org/10.1007/s00431-015-2621-6
47. Jildenstal P, Hallén K, Almskog K, Sand J, Stomberg MW. Monitoring the Nociception Level Intraoperatively — An Initial Experiences. *Journal of Anaesthesia and Intensive Care Medicine.* 2018;7:555709. https://doi.org/10.19080/JAICM.2018.07.555709
48. Ben-Israel N, Kliger M, Zuckerman G, Katz Y, Edry R. Monitoring the nociception level: A multi-parameter approach. *Journal of Clinical Monitoring and Computing.* 2013;27(6):659-668. https://doi.org/10.1007/s10877-013-9487-9
49. Bollag L, Jelacic S, Delgado Upegui C, Wu C, Richebe P. The nociception level index (NOL) response to intubation and incision in patients undergoing video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) with and without thoracic epidural analgesia. A pilot study. *F1000Research.* 2018;7:875. https://doi.org/10.12688/f1000research.15279.1
50. Edry R, Recea V, Dikust Yu, Sessler DI. Preliminary Intraoperative Validation of the Nociception Level Index. *Anesthesiology.* 2016;125(1):193-203. https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001130
51. Stöckle PA, Julien M, Issa R, Décary E, Brulotte V, Drolet P, Henri M, Poirier M, Latulippe F, Dorais M, Verdonck O, Fortier LP. Validation of the PMD100 and its NOL Index to detect nociception at different infusion regimen of remifentanil in patients under general anesthesia. *Minerva Anestesiologica.* 2018;84(10):1160-1168. https://doi.org/10.23736/S0375-9393.18.12720-9
52. McDougal DH, Gamlin PD. Autonomic control of the eye. Comprehensive Physiology. 2015;5(1):439-473. https://doi.org/10.1002/cphy.c140014
53. Larson MD, Behrends M. Portable infrared pupillometry: A review. *Anesthesia and Analgesia.* 2015;120(6):1242-1253. https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000314
54. Jakuscheit A, Weth J, Lichtner G, Jurth C, Rehberg B, Von Dincklage F. Intraoperative monitoring of analgesia using nociceptive reflexes correlates with delayed extubation and immediate postoperative pain: A prospective observational study. *European Journal of Anaesthesiolology.* 2017;34(5):297-305. https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000597
55. Sabourdin N, Barrois J, Louvet N, Rigouzzo A, Guye ML, Dadure C, Constant I. Pupillometry-guided Intraoperative Remifentanil Administration versus standart practice influence opioid use: A randomized study. *Anesthesiology.* 2017;127(2):284-292. https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001705
56. Constant I, Nghe MC, Boudet L, Berniere J, Schrayer S, Seeman R, Murat I. Reflex pupillary dilatation in response to skin incision and alfentanil in children anaesthetized with sevoflurane: A more sensitive measure of noxious stimulation than the commonly used variables. *British Journal of Anaesthesia.* 2006;96(5):614-619. https://doi.org/10.1093/bja/ael073
57. Connelly MA, Brown JT, Kearns GL, Anderson RA, St Peter SD, Neville KA. Pupillometry: a non-invasive technique for pain assessment in paediatric patients. *Archives of Disease in Childhood.* 2014;99(12):1125-1131. https://doi.org/10.1136/archdischild-2014-306286
58. Bourgeois E, Sabourdin N, Louvet N, Donette FX, Guye ML, Constant I. Minimal alveolar concentration of sevoflurane inhibiting the reflex pupillary dilatation after noxious stimulation in children and young adults. *British Journal of Anaesthesia.* 2012;108(4):648-654. https://doi.org/10.1093/bja/aer459
59. Dualé C, Julien H, Pereira B, Abbal B, Baud C, Schoeffler P. Pupil diameter during postanesthetic recovery is not influenced by postoperative pain, but by the intraoperative opioid treatment. *Journal of Clinical Anesthesia.* 2015;27(1):23-32. https://doi.org/10.1016/j.jclinane.2014.09.006
60. Larson MD, Talke PO. Effect of dexmedetomidine, an α2-adrenoceptor agonist, on human pupillary reflexes during general anaesthesia. *British Journal of Clinical Pharmacology.* 2001;51(1):27-33. https://doi.org/10.1046/j.1365-2125.2001.01311.x

Поступила 20.09.19
Received 20.09.19
Принята к печати 13.11.19
Accepted 13.11.19