

БЕЗОПИОИДНАЯ АНЕСТЕЗИЯ ПРИ ЛАПАРОСКОПИЧЕСКИХ ХОЛЕЦИСТЭКТОМИЯХ. ПРОГНОЗИРОВАНИЕ РАЗВИТИЯ СИНДРОМА ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ТОШНОТЫ И РВОТЫ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ МЕТОДА АНЕСТЕЗИИ

Бучатская К. И. ORCID ID 0009-0007-5417-809X

*Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования
«Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В. Ф. Войно-Ясенецкого»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
Красноярск, Российская Федерация, e-mail: sindikatki95@gmail.com*

Лапароскопическая холецистэктомия может сопровождаться синдромом послеоперационной тошноты и рвоты, риск которого зависит от особенностей пациента, вида вмешательства и применяемого анестезиологического пособия. Использование опиоидов является одним из факторов, способных повышать частоту этого синдрома, поэтому изучение безопиоидной анестезии и построение прогностических моделей для ранней стратификации риска сохраняют клиническую актуальность. Цель исследования – выделить наиболее значимые предикторы развития синдрома послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов после лапароскопической холецистэктомии в зависимости от метода анестезиологического пособия и разработать математическую модель прогнозирования риска синдрома послеоперационной тошноты и рвоты. Выполнен вторичный анализ базы данных проспективного рандомизированного контролируемого исследования с параллельными группами, включившего 120 пациентов American Society of Anesthesiologists II–III после плановой лапароскопической холецистэктомии на базе КГБУЗ «КМКБСМП им. Н. С. Карповича» (г. Красноярск). Пациенты были рандомизированы методом непрозрачных запечатанных конвертов в соотношении 1 : 1 в группу безопиоидной анестезии (n = 60) и группу анестезии с применением фентанила (n = 60). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 109/2021 от 16.11.2021); все участники подписали информированное добровольное согласие. Синдром послеоперационной тошноты и рвоты регистрировали в первые 24 ч после операции при наличии хотя бы одного эпизода тошноты, рвоты или позывов на рвоту. Основным методом статистического анализа для выявления независимых предикторов являлась многофакторная логистическая регрессия с пошаговым включением переменных. Дискриминантный анализ использовался как дополнительный метод для классификации наблюдений и оценки качества модели. Для оценки прогностической точности применяли ROC-анализ. Частота синдрома послеоперационной тошноты и рвоты в группе безопиоидной анестезии составила 6,7 % (4 из 60 пациентов), в группе с применением фентанила – 53,3 % (32 из 60 пациентов) ($p < 0,001$). В итоговую модель вошли метод анестезии, возраст, индекс массы тела, курение, наличие сердечно-сосудистых заболеваний и дооперационная боль по ВАШ. Наибольшую предиктивную роль для развития синдрома послеоперационной тошноты и рвоты имели анестезия с применением фентанила и наличие сердечно-сосудистых заболеваний. Прогностическая модель показала высокую внутреннюю точность (AUC Area Under the Curve (площадь под ROC-кривой) = 0,965; чувствительность 91,4 %; специфичность 95,2 %). Соотношение числа событий на один предиктор в финальной модели составило $36 : 6 = 6 : 1$, что находится в пределах приемлемых значений для логистической регрессии, однако указывает на необходимость осторожной интерпретации и обязательной внешней валидации. В данной выборке безопиоидная анестезия ассоциировалась со снижением риска синдрома послеоперационной тошноты и рвоты. Построенная модель продемонстрировала высокую дискриминационную способность при внутренней оценке, однако требует внешней валидации в независимых когортах. Необходимы проспективные рандомизированные исследования с внешней валидацией модели.

Ключевые слова: безопиоидная анестезия, лапароскопическая холецистэктомия, СПОТР, послеоперационная тошнота и рвота, прогнозирование, логистическая регрессия, ROC-анализ

OPIOID-FREE ANESTHESIA IN LAPAROSCOPIC CHOLECYSTECTOMY: PREDICTION OF POSTOPERATIVE NAUSEA AND VOMITING ACCORDING TO THE ANESTHESIA METHOD

Buchatskaya K. I. ORCID ID 0009-0007-5417-809X

*Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education
“Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V. F. Voyno-Yasenetskiy”*

Laparoscopic cholecystectomy may be accompanied by postoperative nausea and vomiting syndrome, the risk of which depends on the patient's characteristics, the type of intervention and the anesthetic aid used. Opioid use is one of the factors that can increase the incidence of this syndrome, therefore, the study of opioid-free anesthesia and the construction of prognostic models for early risk stratification remain clinically relevant. To identify the most significant predictors of the development of postoperative nausea and vomiting syndrome in patients after laparoscopic cholecystectomy, depending on the method of anesthetic aid, and to develop a mathematical model for predicting the risk of postoperative nausea and vomiting syndrome. A secondary analysis of the database of a prospective randomized controlled trial with parallel groups was performed, which included 120 patients of the American Society of Anesthesiologists II-III after elective laparoscopic cholecystectomy at the N. S. Karpovich KGBU (Krasnoyarsk). Patients were randomly assigned using opaque sealed envelopes in a 1:1 ratio to the non-opioid anesthesia group (n = 60) and the fentanyl anesthesia group (n = 60). The study was approved by the local ethics committee of the V. F. KrasSMU. Voino-Yasenetsky (Protocol No. 109/2021 dated 11/16/2021); all participants signed an informed voluntary consent. Postoperative nausea and vomiting syndrome was recorded in the first 24 hours after surgery in the presence of at least one episode of nausea, vomiting or urge to vomit. The main method of statistical analysis to identify independent predictors was multifactorial logistic regression with step-by-step inclusion of variables. Discriminant analysis was used as an additional method for classifying observations and evaluating the quality of the model. ROC analysis was used to assess the predictive accuracy. The incidence of postoperative nausea and vomiting syndrome in the non-opioid anesthesia group was 6.7 % (4 out of 60 patients), in the fentanyl group - 53.3 % (32 out of 60 patients) ($p < 0.001$). The final model included the anesthesia method, age, body mass index, smoking, presence of cardiovascular diseases, and preoperative pain according to VAS. Anesthesia with fentanyl and the presence of cardiovascular diseases played the greatest predictive role in the development of postoperative nausea and vomiting syndrome. The predictive model showed high internal accuracy (AUC Area Under the Curve) = 0.965; sensitivity 91.4 %; specificity 95.2 %). The ratio of events per predictor in the final model was 36: 6 = 6 : 1, which is within acceptable values for logistic regression, but indicates the need for careful interpretation and mandatory external validation. In this sample, opioid-free anesthesia was associated with a reduced risk of postoperative nausea and vomiting syndrome. The constructed model has demonstrated a high discriminatory ability in internal evaluation, but requires external validation in independent cohorts. Prospective randomized trials with external validation of the model are needed.

Keywords: opioid-free anesthesia, laparoscopic cholecystectomy, PONV, postoperative nausea and vomiting, prediction, logistic regression, ROC analysis

Список сокращений

ВАШ – визуальная аналоговая шкала

ДЛВ – дозатор лекарственных веществ

ИМТ – индекс массы тела

МАК – минимальная альвеолярная концентрация

НПВС – нестероидные противовоспалительные средства

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

ASA (American Society of Anesthesiologists) – шкала Американского общества анестезиологов которая оценивает исходный физический статус пациента перед операцией

OFA (Opioid-Free Anesthesia) – безопиоидная анестезия

СПОТР – синдром послеоперационной тошноты и рвоты

ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) – ускоренное восстановление после операции

ROC-анализ Receiver Operating Characteristic – анализ операционных характеристических кривых

AUC (Area Under the Curve) – площадь под ROC-кривой

Введение

Хирургия является неотъемлемой частью здравоохранения: ежегодно в мире выполняется свыше 300 млн хирургических операций [1]. Несмотря на жизнеспасующий характер вмешательств, любая операция приводит к острой боли, а неудовлетворительный

контроль послеоперационного болевого синдрома остается распространенной клинической проблемой. По данным опросных исследований, до 75 % пациентов, испытывавших боль после операции, сообщали о боли умеренной или высокой интенсивности в раннем послеоперационном периоде [2].

Опиоиды традиционно применяются для послеоперационного обезболивания благодаря мощному анальгетическому эффекту. Однако эти препараты вызывают множество нежелательных эффектов: угнетение дыхания, задержку мочи, тошноту и рвоту, запоры, зуд, опиоид-индуцированную гипералгезию, толерантность, иммуносупрессию и др. [3]. Избыточное назначение опиоидных анальгетиков, особенно в амбулаторной практике, во многом способствовало развитию опиоидного кризиса. В США 2017 г. был объявлен годом опиоидной эпидемии [4], за 1999–2019 гг. от передозировки опиоидов там погибло около 500 тыс. чел. [5]. Этот кризис заставил медицинское сообщество пересмотреть подходы к обезболиванию и искать баланс между рациональным применением опиоидов по показаниям и снижением потенциального вреда от них [6]. Соответственно, современные протоколы ускоренного восстановления (ERAS) рекомендуют избегать длительно действующих или высоких доз опиоидов, чтобы уменьшить их СПОТР в послеоперационном периоде [7].

Современная медицина располагает рядом методов, позволяющих минимизировать использование опиоидов на этапах хирургического лечения. Ключевыми подходами являются предварительное выявление пациентов с повышенным риском опиоид-ассоциированных нежелательных явлений и применение мультимодальных схем обезболивания при лапароскопических вмешательствах [8]. Одним из перспективных направлений выступает безопиоидная анестезия (OFA), основанная на сочетании препаратов с разными механизмами действия [9].

Несмотря на широкое применение опиоидов в хирургии, их нежелательные эффекты хорошо известны, поэтому тенденция к снижению их дозировок прослеживается в научной литературе давно. Мультимодальная анальгезия более четверти века рассматривается как один из основных подходов к послеоперационному обезболиванию [10]. Методика OFA, в свою очередь, не только сокращает потребление опиоидов, но и демонстрирует более высокую эффективность по сравнению с классическими схемами (основанными на морфине, фентаниле или промедоле) [11].

Фундаментальный принцип здесь – синергия нескольких средств, так как монотерапия неспособна в полной мере воспроизвести эффект опиоидов. Протоколы OFA строятся на сочетании разнородных фармакологических агентов: блокаторов NMDA-рецепторов (кетамин), местных анестетиков (лидокаин), НПВС, кортикостероидов (дексаметазон) и агонистов $\alpha 2$ -адренорецепторов (клонидин, дексмететомидин) [12, 13]. Важно отметить, что

назначение всей группы препаратов одному пациенту не практикуется из-за риска развития нежелательных реакций, связанных с каждым из компонентов [14].

Безопиоидная анестезия изучается в разных клинических ситуациях, включая лапароскопическую хирургию, однако единый протокол OFA отсутствует, а доказательная база остается неоднородной [15–17]. Поэтому наряду с оценкой частоты СПОТР важно определять факторы риска и строить прогностические модели, позволяющие выявлять пациентов с повышенной вероятностью этого осложнения.

Таким образом, поиск способов снижения риска СПОТР и индивидуализация анестезиологического пособия представляют актуальное направление современной анестезиологии. В этом контексте интерес представляет не только сравнение безопиоидной анестезии и анестезии с применением фентанила, но и разработка модели прогнозирования СПОТР.

Цель исследования – выделить наиболее значимые предикторы развития синдрома послеоперационной тошноты и рвоты у пациентов, которым была выполнена лапароскопическая холецистэктомия, в зависимости от выбора метода анестезиологического пособия и на основании этого разработать математическую модель прогнозирования СПОТР.

Материал и методы исследования

Выполнен вторичный анализ базы данных проспективного рандомизированного контролируемого исследования с параллельными группами. В исследование вошли 120 пациентов в возрасте от 21 до 76 лет со степенью анестезиологического риска II–III по классификации ASA, которым была выполнена плановая лапароскопическая холецистэктомия под общей анестезией. Набор пациентов проводился на базе КГБУЗ «Красноярская межрайонная клиническая больница скорой медицинской помощи имени Н. С. Карповича» (КГБУЗ «КМКБСМП им. Н. С. Карповича», г. Красноярск) после получения одобрения локального этического комитета; календарный период набора – с ноября 2021 г. до формирования полной выборки 120 пациентов. Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого (протокол № 109/2021 от 16.11.2021). Все пациенты подписали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Рандомизация проводилась методом непрозрачных запечатанных конвертов в соотношении 1 : 1. Пациенты были распределены на две равные группы по 60 чел.: группа безопиоидной анестезии (OFA) и контрольная группа анестезии с применением фентанила.

Критерии включения: плановая лапароскопическая холецистэктомия, возраст 21–76 лет, ASA II–III. Критерии исключения: ASA IV–V; аллергические реакции на фентанил, лидокаин, магния сульфат, кетамин, дексмететомидин, кетопрофен или парацетамол; прием бензодиазепинов или опиоидов в течение 6 месяцев и более до исследования; беременность или лактация; хронический болевой синдром; сердечная, почечная или печеночная недостаточность; сахарный диабет; психические заболевания.

Пациентам группы OFA за 10 мин до индукции через дозатор лекарственных веществ вводили дексмететомидин 0,5 мкг/кг, лидокаин 1,5 мг/кг, кетамин 0,2 мг/кг и магния сульфат 40 мг/кг. Индукцию общей анестезии выполняли пропофолом 2 мг/кг и рокурония бромидом 0,6 мг/кг. После ларингоскопии и интубации проводили поддерживающую инфузию дексмететомидина 0,3–0,4 мкг/кг/ч, лидокаина 1,5 мг/кг/ч, кетамина 0,2 мг/кг/ч и магния сульфата 10 мг/кг/ч; инфузию прекращали на этапе ушивания операционной раны и установки дренажа. Пациенты контрольной группы на этапе индукции получали фентанил 2,5 мкг/кг (200–300 мкг), пропофол 2 мг/кг и рокурония бромид 0,6 мг/кг; далее фентанил вводили по 2,5 мкг/кг каждые 10–15 мин с учетом гемодинамических показателей. В обеих группах анестезию поддерживали севофлураном 0,6–0,8 МАК. В раннем послеоперационном периоде при боли по ВАШ 4 балла и более назначали кетопрофен 100 мг.

Средний возраст пациентов, которым проводилась безопиоидная анестезия, составил $49,7 \pm 13,2$ года и не имел статистически значимых отличий от аналогичного показателя во второй группе – $51,1 \pm 12,2$ года ($p = 0,744$).

Соотношение полов в группах было сходным: доля женщин составляла около 73 %, мужчин – примерно 27 %, достоверных различий по этому параметру не выявлено ($p > 0,05$).

Анализ антропометрических характеристик показал отсутствие значимых различий между группами за исключением роста: пациенты, получавшие безопиоидную анестезию, были несколько выше ($165,8 \pm 7,7$ см против $163,2 \pm 8,7$ см; $p = 0,022$). Масса тела ($79,97 \pm 7,42$ и $80,62 \pm 10,57$ кг соответственно; $p = 0,319$) и индекс массы тела ($29,2 \pm 3,3$ и $30,3 \pm 3,1$ кг/м²; $p = 0,099$) не различались статистически. В целом по демографическим и антропометрическим параметрам группы характеризовались однородностью и были сопоставимы между собой (табл. 1).

Таблица 1

Демографические и антропометрические характеристики пациентов,
включенных в исследование

Показатель	Группа 1 (безопиоидная анестезия, n = 60)	Группа 2 (анестезия с фентанилом, n = 60)	p
------------	---	---	---

Возраст, лет (M ± SD)	49,7 ± 13,2	51,1 ± 12,2	0,744
Женщины, n (%)	44 (73,3 %)	44 (73,3 %)	> 0,05
Мужчины, n (%)	16 (26,7 %)	16 (26,7 %)	> 0,05
Рост, см (M ± SD)	165,8 ± 7,7	163,2 ± 8,7	0,022
Масса тела, кг (M ± SD)	79,97 ± 7,42	80,62 ± 10,57	0,319
Индекс массы тела, кг/м ² (M ± SD)	29,2 ± 3,3	30,3 ± 3,1	0,099

Примечание: составлена автором на основе полученных данных в ходе исследования

Обработка результатов проводилась с использованием программ Microsoft Office Excel 2013 и IBM SPSS Statistics 20.0. Нормальность распределения количественных переменных оценивали по критерию Шапиро – Уилка. При нормальном распределении данные представляли как среднее арифметическое и стандартное отклонение ($M \pm \sigma$); межгрупповые различия определяли параметрическим t-критерием Стьюдента после проверки равенства дисперсий по критерию Левена. При отклонении распределения от нормального значения описывали как медиану и межквартильный размах – Me (C25–C75); сравнение между группами выполняли критерием Манна – Уитни. Качественные признаки анализировали с помощью χ^2 -критерия Пирсона. Уровень статистической значимости принимали равным $p < 0,05$.

Первичной зависимой переменной для построения прогностической модели было наличие СПОТР в течение первых 24 ч после операции. СПОТР регистрировали при наличии хотя бы одного эпизода тошноты, рвоты или позывов на рвоту. В протоколе исследования отсутствовал единый стандартизированный подход к профилактике СПОТР. Профилактическое назначение антиэметиков (ондансетрон 4 мг) не проводилось ни в одной из групп. Препарат применялся исключительно терапевтически при возникновении тошноты или рвоты в раннем послеоперационном периоде. Таким образом, все зарегистрированные эпизоды СПОТР отражают его естественную частоту в условиях отсутствия рутинной профилактики. Факторы, влияющие на развитие СПОТР, оценивали методом многофакторного логистического регрессионного анализа с пошаговым включением переменных. Этот метод был основным при построении прогностической модели. В итоговую модель входили только статистически значимые предикторы. Отбор факторов проводился с учетом роста коэффициента детерминации (R^2), отражающего долю объясняемой вариации

зависимой переменной. Значимость моделей проверяли по критерию Вальда (χ^2), при $p < 0,05$ нулевая гипотеза отклонялась.

Диагностическую и прогностическую точность моделей (как логистической регрессии, так и дискриминантного анализа) оценивали с использованием ROC-анализа (Receiver Operating Characteristic Analysis). Эффективность моделей характеризовали площадью под ROC-кривой (AUC, Area Under the Curve), отражающей степень точности прогноза. Рассчитывали стандартную ошибку, 95 % доверительный интервал и интерпретировали AUC следующим образом:

0,9–1,0 – отличное качество модели;

0,8–0,9 – очень хорошее;

0,7–0,8 – хорошее;

0,6–0,7 – удовлетворительное;

0,5–0,6 – неудовлетворительное.

Чувствительность и специфичность дискриминантных моделей оценивалась аналогично моделям логистической регрессии.

Для дополнительной классификации наблюдений и проверки устойчивости полученных результатов применялся дискриминантный анализ. Модели формировали пошаговым включением информативных переменных в обучающую выборку с последующим построением линейных и канонических дискриминантных функций. Качество классификации проверяли путем сопоставления результатов моделирования с фактическими данными. Однородность ковариационных матриц исследуемых групп оценивали по М-критерию Бокса. Степень связи дискриминирующей функции с группами определяли по коэффициенту канонической корреляции (0–1), а статистическую значимость – по критерию Лямбда Уилкса. Сравнение матриц общих дисперсий и ковариаций проводилось с использованием F-критерия.

Линейная модель дискриминантного анализа представлена следующим уравнением:

$$D_j = a_{j0} + b_{j1}x_1 + b_{j2}x_2 + \dots + b_{jp}x_p,$$

где

D – линейная дискриминантная функция;

j – индикатор группы, $j = 1, \dots, k-1$, k – количество групп;

x_i – дискриминантные переменные;

i – индикатор переменной, $i = 1, \dots, p$;

p – количество дискриминантных переменных;

a_{j0} – константа;

b_{ji} – коэффициент i -й дискриминантной переменной для j -й группы.

При итоговой классификации наблюдений пациента относили к той категории, для которой расчетное значение функции было наибольшим.

Чувствительность и специфичность дискриминантных моделей оценивалась аналогично моделям логистической регрессии.

Результаты исследования и их обсуждение

На первом этапе анализа проводилось построение многофакторных регрессионных моделей развития СПОТР после безопиоидной анестезии и анестезии с применением фентанила при лапароскопических холецистэктомиях. Для формирования моделей логистической регрессии в качестве независимых переменных рассматривался следующий набор предполагаемых предикторов: метод анестезии, возраст пациентов, пол, рост, вес, ИМТ, курение, наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы, заболеваний желудочно-кишечного тракта, длительность анестезии, длительность операции и интенсивность боли по ВАШ до операции. Факторы, не достигшие статистической значимости ($p \geq 0,05$) в пошаговом алгоритме, были исключены из финальной модели. В частности, заболевания ЖКТ ($p = 0,34$) и длительность анестезии ($p = 0,29$) не были связаны с развитием СПОТР и не вошли в окончательную модель из-за высокого $p > 0,1$ и отсутствия вклада в улучшение коэффициента детерминации.

В группе безопиоидной анестезии СПОТР зарегистрирован у 4 из 60 пациентов (6,7 %). В группе с применением фентанила – у 32 из 60 пациентов (53,3 %). Различия статистически значимы ($\chi^2 = 31,43$; $p < 0,001$). Таким образом, общее число событий (случаев СПОТР) в объединенной выборке составило 36. На основании результатов множественного многофакторного анализа с пошаговым включением предикторов СПОТР была построена логистическая регрессионная модель, основные параметры которых на 6 шаге построения представлены в табл. 2.

Таблица 2

Данные регрессионной модели развития СПОТР после анестезии и аналгезии
при лапароскопических холецистэктомиях

Предикторы СПОТР	b	$\pm m$	χ^2 Вальда	p	OR	95 % ДИ для OR	
						Нижняя граница	Верхняя граница
Метод анестезии	6,712	2,118	10,046	< 0,001	822,173	12,954	2218,483
Возраст, лет	-0,262	0,077	11,599	0,001	0,770	0,662	0,895

ИМТ, кг/м ²	1,155	0,344	11,249	0,001	3,175	1,616	6,238
Курение	-3,997	1,175	11,568	0,001	0,018	0,002	0,184
Заболевания сердечно- сосудистой системы	4,157	1,070	15,090	< 0,00 1	63,910	7,844	520,684
Боль по ВАШ до операции, баллы	1,682	0,672	6,256	0,012	5,376	1,438	20,001
Константа	-83,041	27,325	9,236	0,002			

Примечание: составлена автором на основе полученных данных в ходе исследования

В финальной модели содержится 6 предикторов. При общем числе событий (случаев СПОТР), равном 36, соотношение событий на предиктор составляет $36 : 6 = 6 : 1$, что соответствует минимально приемлемому уровню для логистической регрессии (обычно рекомендуется не менее 5–10 событий на предиктор). Это указывает на необходимость осторожной интерпретации полученных коэффициентов и обязательной внешней валидации модели на независимой выборке.

Наибольшую предиктивную роль для развития СПОТР играли метод анестезии (анестезия с применением фентанила) – OR = 822,173 (95 % ДИ 12,954–2218,483; $p < 0,001$) и наличие у пациента заболеваний сердечно-сосудистой системы – OR = 63,910 (95 % ДИ 7,844–520,684; $p < 0,001$). Обращает на себя внимание предиктивная роль ИМТ (OR = 3,175; 95 % ДИ 1,616–6,238; $p = 0,001$) и дооперационного уровня боли по ВАШ (OR = 5,376; 95 % ДИ 1,438–20,001; $p = 0,012$) для развития СПОТР.

Ввиду небольшого размера выборки и ограниченного числа событий заболевания сердечно-сосудистой системы были агрегированы в единую категорию. В структуре этой группы преобладала артериальная гипертензия (АГ) – 31 пациент (25,8 %), ишемическая болезнь сердца (ИБС) диагностирована у 9 пациентов (7,5 %), хроническая сердечная недостаточность (ХСН) I–II стадии – у 6 пациентов (5,0 %), нарушения ритма (фибрилляция предсердий, экстрасистолия) – у 4 пациентов (3,3 %). У части пациентов ($n = 8$) отмечалось сочетание двух и более нозологий. Разделение на отдельные нозологические формы для статистического анализа не проводилось из-за недостаточной мощности выборки.

Данная модель может быть представлена следующей формулой:

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(-83,041 + 6,712x_1 - 0,262x_2 + 1,155x_3 - 3,997x_4 + 4,157x_5 + 1,682x_6)}},$$

где

p – вероятность наличия СПОТР после анестезии и аналгезии при лапароскопической холецистэктомии,

e – основание натурального логарифма (2,72),

x_1 – метод анестезии (0 – анестезия без опиоидов; 1 – анестезия с фентанилом),

x_2 – возраст, лет,

x_3 – ИМТ, кг/м²,

x_4 – курение (0 – нет; 1 – да),

x_5 – наличие заболеваний сердечно-сосудистой системы (0 – нет; 1 – да),

x_6 – боль по ВАШ до операции, баллы.

Показатели валидности модели: модель является статистически значимой ($\chi^2 = 102,896$; $p < 0,001$) и согласованной с исходными данными по критерию Хосмера – Лемешева ($\chi^2 = 11,015$; $p = 0,138$).

Коэффициент детерминации модели на 6 шаге построения составил 0,768, что дает возможность объяснить 76,8 % дисперсии прогнозируемой переменной, отражающей вероятность наличия у пациента после анестезии и аналгезии СПОТР.

При тестировании модели на обучающей выборке, получены результаты, указывающие на чувствительность, составившую 91,4 % для предсказания СПОТР на основании предикторов, включенных в модель, и специфичность, соответствующую 95,2 %. Общая доля точных прогнозов составила 93,3 %.

При пошаговом включении переменных в дискриминантную модель были получены результаты, сопоставимые с логистической регрессией. В модель вошли те же предикторы. Каноническая корреляция составила 0,814, λ Уилкса = 0,337; $\chi^2 = 84,7$; $p < 0,001$, что указывает на высокую дискриминационную способность модели. Точность классификации исходных наблюдений на группы с СПОТР и без него составила 93,3 %, что полностью совпадает с результатами логистической регрессии. Таким образом, дискриминантный анализ подтвердил устойчивость и высокую прогностическую способность выделенной совокупности предикторов.

По результатам построения ROC-кривой показатель AUC являлся статистически значимым ($p < 0,001$) и составил $0,965 \pm 0,022$ (ДИ 95 % 0,935–0,995), что соответствует отличному качеству прогностической модели (рисунок).

Построенная логистическая регрессионная модель позволила определить независимые предикторы развития синдрома послеоперационной тошноты и рвоты (СПОТР) у пациентов после лапароскопической холецистэктомии. Наибольшее влияние на развитие СПОТР оказали метод анестезии и наличие сердечно-сосудистых заболеваний, что согласуется с опубликованными данными о повышенной частоте СПОТР при использовании

опиоид-содержащих схем анестезии и у пациентов с соматической отягощенностью [18–20]. При этом причинно-следственная и патофизиологическая интерпретация выявленной связи с сердечно-сосудистыми заболеваниями ограничена дизайном настоящего анализа: показатели тканевой гипоксии, эндотелиальной функции, сердечного выброса и перфузии органов в исследовании специально не оценивались.

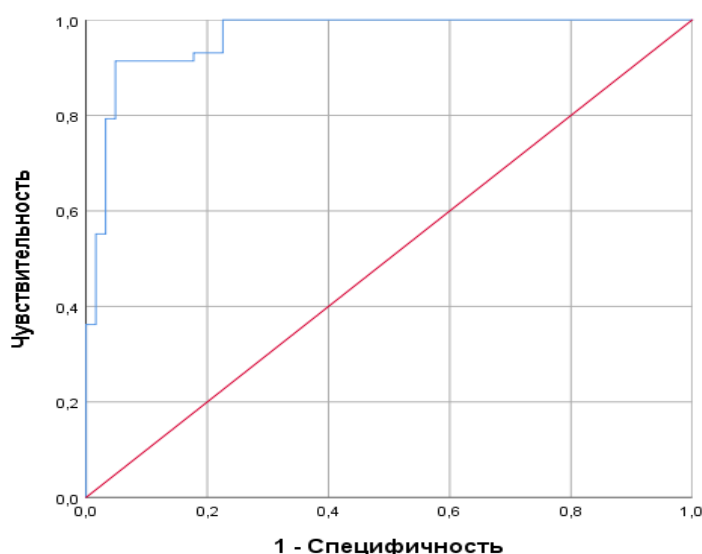
Дополнительное значение имели ИМТ и дооперационный уровень боли по ВАШ. Эти связи могут отражать влияние метаболических и ноцицептивных характеристик пациента на реакцию на анестезию и ранний послеоперационный период, однако в настоящей выборке они должны рассматриваться как статистические ассоциации, требующие подтверждения в независимых когортах [21–23].

Особого внимания заслуживает анализ больших значений отношения шансов (OR). Полученные OR для метода анестезии ($OR = 822$) и наличия сердечно-сосудистых заболеваний ($OR = 64$) являются чрезвычайно высокими. Это может быть связано с эффектом разделения (quasi-separation) в данных, когда один из предикторов (в данном случае – метод анестезии) практически полностью предсказывает исход. В группе безопиоидной анестезии СПОТР развился лишь у 4 пациентов, тогда как в группе фентанила – у 32, что создает сильную асимметрию. Кроме того, в некоторых ячейках таблиц сопряженности могли наблюдаться малые частоты (например, сочетание отсутствия сердечно-сосудистых заболеваний и развития СПОТР в группе OFA). Эти факторы приводят к завышению OR, и в условиях небольшой выборки такие результаты следует интерпретировать как указание на очень сильную ассоциацию, но не как точную количественную оценку эффекта. Для уточнения этих значений необходима внешняя валидация на более крупных выборках.

Интерес представляет выявленная обратная зависимость между риском СПОТР и курением ($OR = 0,018$; $p = 0,001$). Этот результат следует интерпретировать осторожно: в классической шкале Arfel статус некурящего относится к факторам риска СПОТР [24], однако в настоящем исследовании не анализировались стаж курения, интенсивность курения, сроки предоперационного отказа от курения и другие возможные смешивающие факторы.

Модель показала высокий уровень прогностической способности ($AUC = 0,965$; чувствительность 91,4 %; специфичность 95,2 %), что указывает на ее надежность и внутреннюю согласованность. Коэффициент детерминации $R^2 = 0,768$ отражает возможность объяснения большей части вариации вероятности развития СПОТР совокупностью включенных факторов. Данные результаты демонстрируют статистическую устойчивость построенной модели и подтверждают релевантность выделенных предикторов, однако все эти показатели получены на той же выборке, что и модель, и, следовательно, могут быть

завышены (оптимизм модели). Это подчеркивает критическую необходимость внешней валидации.



ROC-кривая регрессионной модели развития СПОТР после анестезии и анальгезии при лапароскопических холецистэктомиях.

Примечание: составлен автором на основе полученных данных в ходе исследования

Ограничения исследования. Исследование имеет ряд ограничений, которые следует учитывать при интерпретации результатов и которые ограничивают внешнюю применимость выводов:

1. *Размер выборки.* Относительно малый размер выборки (120 пациентов) и небольшое число событий (36 случаев СПОТР) ограничивают статистическую мощность и устойчивость модели, особенно с учетом большого числа потенциальных предикторов.
2. *Одноцентровой дизайн.* Исследование проведено в одном центре, что может ограничивать обобщаемость результатов на другие клиники с иными популяциями пациентов и протоколами анестезии.
3. *Отсутствие внешней валидации.* Оценка прогностических характеристик модели проводилась на той же выборке, на которой она была построена (внутренняя валидация). Это создает риск переоценки чувствительности, специфичности и AUC. Внешняя валидация на независимой когорте является обязательным этапом перед внедрением модели в клиническую практику.
4. *Характеристика выборки.* Критерии исключения были достаточно строгими: пациенты с ASA IV–V, сахарным диабетом, хроническим болевым синдромом, тяжелой почечной, печеночной или сердечной недостаточностью не включались. Это означает, что

результаты не могут быть экстраполированы на эти категории больных, которые могут иметь существенно иной профиль риска.

5. *Профилактика СПОТР.* Отсутствие стандартизированного протокола профилактики СПОТР и антиэметиков в исследовании не было унифицировано. Препараты назначались только терапевтически. Это могло повлиять на частоту регистрируемого исхода, однако, с другой стороны, позволило оценить «естественное» течение СПОТР в зависимости от метода анестезии.

6. *Отсутствие данных о некоторых классических факторах риска.* В базе данных отсутствовала информация о наличии СПОТР или укачивания в анамнезе, которые являются хорошо известными и сильными предикторами. Это ограничение не позволяет полностью скорректировать анализ по всем значимым факторам.

7. *Агрегирование сердечно-сосудистых заболеваний.* Ввиду небольшой выборки все сердечно-сосудистые заболевания были объединены в одну категорию. Это не позволяет оценить вклад отдельных нозологий (АГ, ИБС, ХСН) в риск развития СПОТР.

8. *Интерпретация OR.* Чрезвычайно высокие значения OR, вероятно, обусловлены эффектом разделения и малыми частотами в некоторых подгруппах, что требует крайне осторожной интерпретации этих показателей как меры эффекта.

Заключение

В данной выборке безопиоидная анестезия ассоциировалась со значительным снижением риска СПОТР по сравнению с анестезией на основе фентанила. Построенная прогностическая модель, включающая метод анестезии, возраст, ИМТ, курение, наличие сердечно-сосудистых заболеваний и дооперационный уровень боли по ВАШ, продемонстрировала высокую дискриминационную способность при внутренней оценке ($AUC = 0,965$). Однако ввиду ряда ограничений (малый размер выборки, отсутствие внешней валидации, отсутствие данных о некоторых классических факторах риска) полученные результаты следует рассматривать как предварительные. Для подтверждения клинической значимости модели и возможности ее применения в рутинной практике необходимы дальнейшие проспективные многоцентровые исследования с внешней валидацией на независимых популяциях.

Список литературы

1. Meara J. G., Leather A. J. M., Hagander L., Alkire B. C., Alonso N., Ameh E. A., et al. Global Surgery 2030: evidence and solutions for achieving health, welfare, and economic

development // The Lancet. 2015. Vol. 386. Is. 9993. P. 569–624. DOI: 10.1016/S0140-6736(15)60160-X.

2. Gan T. J., Habib A. S., Miller T. E., White W., Apfelbaum J. L. Incidence, patient satisfaction, and perceptions of post-surgical pain: results from a US national survey // Current Medical Research and Opinion. 2014. Vol. 30. Is. 1. P. 149–160. DOI: 10.1185/03007995.2013.860019.

3. Centers for Disease Control and Prevention. Understanding the Opioid Overdose Epidemic [Electronic resource]. URL: <https://www.cdc.gov/overdose-prevention/about/understanding-the-opioid-overdose-epidemic.html> (дата обращения: 30.07.2026).

4. Centers for Disease Control and Prevention. Drug Overdose Deaths in the U.S. Top 100,000 Annually [Electronic resource]. National Center for Health Statistics. 2021. Available from: URL: <https://www.cdc.gov/nchs/pressroom/releases/20211117.html> (дата обращения: 30.07.2026).

5. Volkow N. D., McLellan A. T. Opioid Abuse in Chronic Pain – Misconceptions and Mitigation Strategies // New England Journal of Medicine. 2016. Vol. 374. Is. 13. P. 1253–1263. DOI: 10.1056/NEJMr1507771.

6. Ljungqvist O., Scott M., Fearon K. C. Enhanced Recovery After Surgery: A Review // JAMA Surgery. 2017. Vol. 152. Is. 3. P. 292–298. DOI: 10.1001/jamasurg.2016.4952.

7. Kianian S., Bansal J., Lee C., Zhang K., Bergese S. D. Perioperative multimodal analgesia: a review of efficacy and safety of the treatment options // Anesthesiology and Perioperative Science. 2024. Vol. 2. Art. 9. DOI: 10.1007/s44254-023-00043-1.

8. Cheng L., Liu J., Qin S., Geng X., Jing L., Fang S. Safety and effectiveness of multimodal opioid-free anaesthesia for pain and recovery after laparoscopic surgery: a systematic review and meta-analysis // BMJ Open. 2025. Vol. 15. Is. 3. e085988. DOI: 10.1136/bmjopen-2024-085988.

9. Kehlet H., Dahl J. B. The value of “multimodal” or “balanced” analgesia in postoperative pain treatment // Anesthesia & Analgesia. 1993. Vol. 77. Is. 5. P. 1048–1056. DOI: 10.1213/00000539-199311000-00030.

10. Mulier J., De Kock M. Opioid free general anesthesia, a new paradigm? // Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 2017. Vol. 31. Is. 4. P. 441–443. DOI: 10.1016/j.bpa.2017.11.005.

11. Thota Raghu S. et al. Opioid free onco-anesthesia: Is it time to convict opioids? A systematic review of literature // Journal of anesthesiology, clinical pharmacology. 2019. Vol. 35 (4). P. 441–452. DOI: 10.4103/joacp.JOACP_128_19.

12. Beloeil H. Opioid-free anesthesia // Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. 2019. Vol. 33. Is. 3. P. 353–360. DOI: 10.1016/j.bpa.2019.09.002.

13. Bakan Mefkur et al. Opioid-free total intravenous anesthesia with propofol, dexmedetomidine and lidocaine infusions for laparoscopic cholecystectomy: a prospective, randomized, double-blinded study // *Brazilian journal of anesthesiology* (Elsevier). 2015. Vol. 65 (3). P. 191–199. DOI: 10.1016/j.bjane.2014.05.001.
14. Schlesinger T., Weibel S., Meybohm P., Kranke P. Drugs in anesthesia: preventing postoperative nausea and vomiting // *Curr Opin Anaesthesiol.* 2021. Vol. 34 (4). P. 421–427. DOI: 10.1097/ACO.0000000000001010.
15. Yan X., Liang C., Jiang J., et al. Effects of balanced opioid-free anesthesia on postoperative nausea and vomiting in patients undergoing video-assisted thoracic surgery: a randomized trial // *BMC Anesthesiology.* 2025. Vol. 25. Is. 1. Art. 62. DOI: 10.1186/s12871-025-02938-x.
16. Gan T. J., Belani K. G., Bergese S., Chung F., Diemunsch P., Habib A. S., Jin Z., Kovac A. L., Meyer T. A., Urman R. D., Apfel C. C., Ayad S., Beagley L., Candiotti K., Englesakis M., Hedrick T. L., Kranke P., Lee S., Lipman D., Minkowitz H. S., Morton J., Philip B. K. Fourth Consensus Guidelines for the Management of Postoperative Nausea and Vomiting // *Anesthesia & Analgesia.* 2020. Vol. 131. Is. 2. P. 411–448. DOI: 10.1213/ANE.0000000000004833.
17. Habib A. S., Gan T. J. Evidence-based management of postoperative nausea and vomiting: a review // *Canadian Journal of Anesthesia.* 2004. Vol. 51. Is. 4. P. 326–341. DOI: 10.1007/BF03018236.
18. Schlesinger T., Meybohm P., Kranke P. Postoperative nausea and vomiting: risk factors, prediction tools, and algorithms // *Current Opinion in Anaesthesiology.* 2023. Vol. 36. Is. 1. P. 117–123. DOI: 10.1097/ACO.0000000000001220.
19. Kovac A. L. Update on the management of postoperative nausea and vomiting // *Drugs.* 2013. Vol. 73. Is. 14. P. 1525–1547. DOI: 10.1007/s40265-013-0110-7.
20. Ruiz-Villa J. O., Echeverri-Cataño L. F., Tocora-Rodríguez J. C. Post-operative nausea and vomiting prophylaxis: A meta-review on systematic reviews and meta-analyses // *Colombian Journal of Anesthesiology.* 2023. Vol. 51. Is. 4. URL: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=9379764> (дата обращения: 27.07.2026).
21. Ip, Hui Yun Vivian, et al. Predictors of postoperative pain and analgesic consumption: a qualitative systematic review // *Anesthesiology.* 2009. Vol. 111. Is. 3. P. 657–677. DOI: <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181aae87a>.
22. Kienbaum P., Schaefer M. S., Weibel S., Schlesinger T., Meybohm P., Eberhart L. H., Kranke P. Update PONV – Was gibt es Neues bei der Prophylaxe und Therapie von postoperativer Übelkeit und postoperativem Erbrechen?: Zusammenfassung rezenter Konsensusempfehlungen sowie Cochrane-Reviews zu Prophylaxe und Therapie postoperativer Übelkeit und postoperativen Erbrechens [Update on PONV – What is new in prophylaxis and treatment of postoperative nausea

and vomiting? Summary of recent consensus recommendations and Cochrane reviews on prophylaxis and treatment of postoperative nausea and vomiting] // *Anaesthesist*. 2022. Vol. 71 (2). P. 123–128. German. DOI: 10.1007/s00101-021-01045-z.

23. Apfel C. C., Läärä E., Koivuranta M., Greim C. A., Roewer N. A simplified risk score for predicting postoperative nausea and vomiting: conclusions from cross-validations between two centers // *Anesthesiology*. 1999. Vol. 91. Is. 3. P. 693–700. DOI: 10.1097/00000542-199909000-00022.

24. Feng C. D., Xu Y., Chen S., et al. Opioid-free anesthesia reduces postoperative nausea and vomiting after thoracoscopic lung resection: a randomised controlled trial // *Br J Anaesth*. 2024. Vol. 132 (2). P. 267–276. DOI: 10.1016/j.bja.2023.11.008.

Конфликт интересов: Автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Conflict of interest: The author declares that there is no conflict of interest.