МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ЗАЙЧЕНКО СТАНІСЛАВ ПЕТРОВИЧ

УДК 618.5–089.888.61–089.5–032:611.829-06:616.12-
008.331.4–02–084–085.225:616.456.032.14

ДИСЕРТАЦІЯ

ОПТИМІЗАЦІЯ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ЛАПАРОСКОПІЧНОЇ ГІСТЕРЕКТОМІЇ

в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина
(спеціалізація «Анестезіологія та інтенсивна терапія»)

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
_____ С. П. Зайченко

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗУ імені П.Л. Шупика
Ткаченко Руслан Опанасович

Київ – 2021

АНОТАЦІЯ

Зайченко С.П. Оптимізація анестезіологічного забезпечення лапароскопічної гістеректомії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 Медицина (спеціалізація «Анестезіологія та інтенсивна терапія»). – Національний університет охорони здоров'я України імені П. Л. Шупика, Київ, 2021.

Дисертацію присвячено обґрунтуванню, дослідженню та впровадженню в клініку різних варіантів інгаляційної анестезії севофлураном при лапароскопічній гістеректомії на підставі вивчення змін гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму, маркерів стресу, запалення, інтенсивності болю, перебігу післяопераційного періоду та анкетування пацієнток.

В ході проспективного рандомізованого відкритого дослідження було обстежено 102 пацієнтки з патологією матки, яким була виконана лапароскопічна гістеректомія і які відповідали критеріям включення у дослідження (вік від 35 до 65 років та компенсована екстрагенітальна патологія (фізичний стан пацієнток, що відповідав I-II класу за ASA). Пацієнтки з ASA>II ступеня, індексом маси тіла (ІМТ)>35 кг/м^2, декомпенсованою екстрагенітальною патологією, попередніми лапаротоміями, гіперчутливістю до препаратів, які застосовуються під час анестезії були виключені з дослідження. Дослідження проводили на базі КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» (КМЦРПМ) та на базі ТОВ «Citi Doctorвпродовж 2017-2020 рр.

В залежності від варіанту застосованої анестезії всі пацієнтки випадковим чином були розподілені на три групи. До першої (контрольної) групи увійшли 37 жінок, яким проводили стандартну анестезію на основі опіоїдів (опіоїд-базована анестезія (ОБА)), до другої групи було включено 33 пацієнтки, яким проводилася малоопіоїдна анестезія (група МОА), а до третьої групи входили 32 пацієнти, яким була застосована безопіоїдна анестезія (група БОА).

Середній вік обстежених пацієнток становив 47,4±11,8 (36 – 64) років.

Індекс маси тіла (ІМТ) дорівнював 25,2±6,3 кг/м^2. Різниці у росто-вагових і вікових показниках у пацієнток всіх груп не було виявлено, що дозволило розглядати групи з різними методами знеболювання, як статистично однорідні.

Обстеження проводили в динаміці на 6 етапах: 1 – перед операцією, 2 – до операції після надходження пацієнток в операційну, 3 – після індукції та інтубації трахеї, 4 – травматичний етап операції (гістеректомія), 5 – через 2 години після операції, 6 – через 24 години після операції.

Всі оперативні втручання були виконані в умовах загальної анестезії зі штучною вентиляцією легень (ШВЛ) та інгаляцією севофлурану 2,0-2,5 об%. Всім хворим за 10 хв до операції вводився декскетопрофен 50 мг внутрішньовенно. Для індукції в анестезію застосовували пропофол 1,5 мг/кг. Інтубацію трахеї виконували після болюсного введення атракурія безилату – 0,3 мг/кг. ШВЛ проводили в режимі управління за об'ємом киснево-повітряною з сумішшю з дихальним об'ємом 6-8 мл/кг. Корекцію параметрів вентиляції здійснювали за даними капнометрії для підтримання нормовентиляції з цільовим рівнем парціального тиску вуглекислого газу на видиху (p$ETCO_2$) 30-35 мм рт. ст. За необхідності нейром'язовий блок підтримували додатковим введенням введенням атракурія безилату – 0,15-0,3 мг/кг. Інтраабдомінальний тиск на всіх етапах операції підтримувався в межах 12-15 мм рт. ст.

Протокол анестезії в І (контрольній) групі опіоїд-базованої анестезії: індукція – фентаніл – 2 мкг/кг + пропофол – 1,5 мг/кг + атракурія безилат – 0,3 мг/кг, з подальшою інтубацією трахеї та ШВЛ. Анестезію підтримували інгаляцією севофлурану 2,0-2,5 об.% та інфузією фентанілу 3-5 мкг/кг/год.

Протокол анестезії в групі малоопіоїдної анестезії (ІІ група): індукція – фентаніл – 2 мкг/кг + пропофол – 1,5 мг/кг + атракурія безилат – 0,3 мг/кг + кетамін 12,5 мг + лідокаїн 1,0 мг/кг, потім виконувалася інтубація трахеї та ШВЛ в режимі нормовентиляції. Анестезію підтримували інгаляцією севофлюрану 2,0-2,5 об.% та інфузією лідокаїну 1,0 мг/кг/год і фентанілу 1,5 -2,0 мкг/кг/год. За 15 хв до закінчення операції внутрішньовенно вводили

парацетамол – 1000 мг.

Протокол анестезії в групі безопіодної анестезії (ІІІ група): габапентин 600 мг за 2 години до операції; нефопам 20 мг в/м за 10 хвилин до операції + лідокаїн 1,0 мг/кг + інфузія дексмедетомідину 1,0 мкг/кг + дексаметазон – 8 мг. Індукція: пропофол – 1,5 мг/кг + атракурія безилат – 0,3 мг/кг + кетамін 12,5 мг, з наступною інтубацією трахеї та ШВЛ. Анестезію підтримували вдиханням севофлурану 2,0-2,5 об.% та інфузією кетаміну 0,5 мг/кг/год, лідокаїну 1,0 мг/кг/год і дексмедетомідину 0,6 мкг/кг/год. За 15 хв до закінчення операції внутрішньовенно вводили парацетамол – 1000 мг.

Для оцінки впливу застосовуваних варіантів анестезії вивчали зміни показників гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму, маркерів стресу і запальної відповіді, інтенсивності болю та перебігу післяопераційного періоду.

При обстеженні пацієнток використовували клінічні, інструментальні, апаратні, лабораторні та розрахункові методи. Вивчення стану центральної та системної гемодинаміки здійснювали за допомогою монітора "Utas UM – 300" (Україна). Реєстрували: частоту серцевих скорочень (ЧСС), систолічний (АТс), діастолічний (АТд) та середній (САТ) артеріальний тиск, ударний об'єм (УО), хвилинний об’єм серця (ХОС), серцевий індекс (CI) та загальний периферичний опір судин (ЗПОС). Окрім того, даний апарат має вбудовану систему автоматизованого аналізу ритму серця пацієнта за допомогою методу варіабельності серцевого ритму (ВСР), що дозволяло оцінювати вегетативний гомеостаз у пацієнток досліджуваних груп. Реєстрували: потужність наднизькочастотної складової спектру (VLF), низькочастотної складової спектру (LF), високочастотної складової спектру (HF) та індекс ваго-симпатичної взаємодії (LF/HF).

Для зниження ризику незапланованого відновлення свідомості під час загальної анестезії здійснювали оцінку глибини анестезії за допомогою реєстрації біспектрального індексу (монітор «BIS^{X} Module», BIS™ Covidient, США) з утриманням його в межах 40-60, що забезпечує адекватний гіпнотичний ефект під час анестезії.

Для оцінки вираженості запального процесу та імунних реакцій, що

супроводжують хірургічну травму, визначали кількість лейкоцитів, гранулоцитів, лімфоцитів та лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ). ЛІІ – показник, що характеризує ступінь ендогенної інтоксикації та гостроту запалення, який розраховували за формулою Я. Я. Кальф-Каліфа.

Також у періопераційному періоді вивчали динаміку циркулюючих цитокінів (IL-6, IL-10) та їх співвідношення, як маркерів системної запальної та протизапальної відповіді. Рівень цитокінів у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) на автоматичному імуноферментному аналізаторі «Лазурит» (Dynex Technologies Inc., США) з використанням стандартних наборів реагентів (Human IL-6, Human IL-10, Bender MedSystems GmbH, Австрія) відповідно до інструкції виробника. Дослідження проводили в динаміці – перед операцією і через 24 години після операції.

Стан гормонального гомеостазу і стрес-відповіді на хірургічну травму і біль вивчався шляхом визначення концентрації кортизолу у плазмі крові жінок імуноферментним методом із застосуванням стандартних наборів (Cortisol ELISA, DRG, Німеччина) та рівня адреналіну у сироватці крові методом високоефективної рідинної хроматографії з електрохімічним детектором. Також у динаміці було обстежено рівень вмісту глюкози у крові пацієнток, як показника впливу периопераційного стресу з використанням глюкометру Finetest Auto-coding Premium (П. Корея).

Для контролю глибини аналгетичного ефекту у післяопераційному періоді різних методів анестезіологічного забезпечення застосовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ).

Пацієнтки самостійно відмічали інтенсивність больових відчуттів на певних етапах дослідження: через 1; 2; 12 та 24 години після операції. Окрім того, жінкам пропонувалося оцінити силу больових відчуттів за модфікованою шкалою Scott.

Відгуки та задоволеність пацієнтів щодо загальної анестезії і перебігу післяопераційного періоду досліджувалися за допомогою анкети.

В результаті проведеного дослідження було показано, що застосування

стандартної інгаляційної анестезії севофлураном з фентанілом не забезпечує достатньої стрес-протекції під час травматичного етапу операції, що супроводжується розвитком вазоспазму (ЗПОС – 1771,7±192,0 дин×с×см$^{-5}$), активацією СНС і ПНС (коефіцієнт LF/HF зростав в 1,34 рази) та збільшенням вмісту кортизолу, адреналіну і рівня глюкози на 93,9% (p=0,038), та 63,0% (p=0,039) на 20,2% (p=0,042) відповідно. Це призводило до розвитку «помірного» та «сильного» больового синдрому в першу годину після операції у 70,2% та 16,3% пацієнток відповідно, що вимагало введення морфіну через 43,7±13,2 хв після пробудження та додаткового «рятівного» знеболювання протягом доби у 67,5% пацієнток. Це супроводжувалося активацією запальних процесів і проявляється достовірним зростанням лейкоцитозу на 16,4% (p=0,024), ЛІІ на 190,4% (p<0,001) та прозапального цитокіну – IL-6 на 56,8% (p=0,032).

Проведення малоопіоїдної анестезії супроводжується достатньою інтраопераційною аналгезією та стрес-протекцією, що забезпечувало підтримку еукінетічного типу кровообігу під час операції та у післяопераційному періоді. Це підтверджується відносно стабільними показниками ВСР та рівня стрес-гормонів у периопераційному періоді. Додаткове введення у схему анестезії кетаміну та лідокаїну, а також інтраопераційна інфузія парацетамолу забезпечувало адекватне знеболення і у ранньому післяопераційному періоді, що супроводжується розвитком «слабкого» та «помірного» больового синдрому в першу годину після операції у 63,6% та 21,2% пацієнток відповідно, однак через 2 години після операції спостерігалося деяке зростання больових відчуттів у стані спокою до 20±10 мм, а при рухах – до 24±10 мм (p=0,621) відповідно, що вимагало додаткового введення морфіну 36,3% пацієнткам через 158,4±28,7 хв.

Прийом 600 мг габапентину перед операцією забезпечував заспокійливий ефект при надходженні до операційної, що супроводжувалося стабільними показниками гемодинаміки і збереженням еукінетичного типу кровообігу. Застосування мультимодальної безопіоїдної анестезії не забезпечувало достатньої стрес-протекції під час інтубації трахеї, що проявлялося формуванням

гіперкінетичної реакції ССС і зростанням ЧСС на 14,7% (p=0,037) та CI на 9,37% (p=0,047), напруженням СНС (LF збільшувався на 310,2% (p<0,001)) та збільшенням рівня кортизолу у 2,52 рази (p<0,001). Не зважаючи на певні недоліки у забезпеченні достатньої інтраопераційної аналгезії, проведення БОА супроводжується якісним знеболенням у ранньому післяопераційному періоді, що призводить до швидкої стабілізації стану пацієнток і відсутністю суттєвих змін з боку імунної системи.

Застосування мультимодального підходу до періопераційного знеболення забезпечувало якісну аналгезію після операції, що подовжувало час до першого введення анальгетика у 3,6 рази (p<0,001) (158,4±28,7 хв) в групі МОА та у 3,1 рази (p<0,001) (135,1±22,3 хв) в групі БОА. Це підтверджується оцінкою болю як «слабкий» (p=0,029) в групах МОА та БОА, тоді як в контрольній групі більшість жінок скаржилася на «помірну» інтенсивність болю (p=0,037), що вимагало додаткового введення морфіну частіше в 1,8 рази (p=0,039) та 2,4 рази (p=0,035) ніж в групах МОА та БОА. Оцінка задоволеності пацієнтів при виписці з стаціонару була вищою в 1,36 рази у жінок, яким проводили безопіоїдну та малоопіоїдну анестезію.

На підставі порівняльного аналізу різних варіантів анестезії встановлено, що проведення малопіоїдної анестезії при лапароскопічній гістеректомії дозволяє досягти оптимальних параметрів періопераційної аналгезії, що підвищує комфорт і безпеку пацієнток. Застосування безопіоїдної анестезії також викликає якісну післяопераційну аналгезію, що покращує післяопераційний перебіг та сприяє швидкому відновленню, однак не забезпечує достатнього стресорного захисту під час інтубації трахеї.

Ключові слова: лапароскопічна гістеректомія, малоопіоїдна анестезія, безопіоїдна анестезія, гемодинаміка, варіабельність серцевого ритму, хірургічна стрес-відповідь, запалення, післяопераційний біль, фентаніл, кетамін, габапентин, лідокаїн, дексмедетомідин.

ANNOTATION

Zaichenko S. P. Optimization of anesthesiological support to laparoscopic hysterectomy. – Qualified scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the knowledge field 22 Health Care, specialty 222 Medicine (specialization of Anesthesiology and Intensive Care). – Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, 2021.

The dissertation highlights substantiation, research and introduction into the clinic of different variants of inhalation anesthesia with sevoflurane during laparoscopic hysterectomy based on changes monitoring in hemodynamics, heart rate variability, stress and inflammation markers, pain intensity, postoperative period, and questioning female patients.

In a prospective randomized open-label study, 102 female patients with uterine pathology who underwent laparoscopic hysterectomy and were eligible to be involved in the study (ages of 35 to 65 years and compensated extragenital pathology (physical condition of the patients corresponded to Class I-II according to ASA). Patients with ASA>II Degree, body mass index (BMI)> 35 kg/sq. m, decompensated extragenital pathology, previous laparotomies, hypersensitivity to drugs used during anesthesia were excluded from the study. The study was conducted at facilities of Kyiv City Center for Reproductive and Perinatal Medicine, Municipal Non-profit Enterprise (KCCRPM)(Director: corresponding member of NAMS of Ukraine, Professor Kaminskyi V. V.) and at facilities of City Doctor, LLC (Director: Reonov V. O) during 2017 to 2020.

Depending on the variant of anesthesia used, all patients were randomly divided into three groups. The first (control) group included 37 women who underwent standard opioid-based anesthesia (OBA); the second group included 33 patients who underwent low-opioid anesthesia (LOA group); and the third group included 32 patients who received non-opioid anesthesia (NOA group).

The mean age of the examined patients was 47.4±11.8 (36 to 64) years. Body mass index (BMI) was 25.2±6.3 kg/sq. m. Height, weight and age differences in

patients of all groups were not detected which allowed us to consider groups with different methods of pain relief as statistically homogeneous.

Examinations were performed in dynamics in 6 stages: 1 – before surgery, 2 – before surgery after admission to the operating room, 3 – after induction and tracheal intubation, 4 – traumatic stage of surgery (hysterectomy), 5 – 2 hours after surgery, 6 – 24 hours after surgery.

All surgical interventions were performed under general anesthesia with artificial pulmonary ventilation (APV) and inhalation of sevoflurane in 2 to 2.5 vol.%. All patients were administered dexketoprofen 50 mg intravenously 10 minutes before surgery. Propofol 1.5 mg/kg was used for induction of anesthesia. Tracheal intubation was performed after bolus administration of atracurium besylate 0.3 mg/kg. APV was performed under control over the oxygen-air mixture with tidal volume of 6-8 mL/kg. The ventilation parameters were adjusted subject to capnometry to keep normal ventilation at the target level of partial pressure of carbon dioxide exhaled ($pETCO_2$) 30 to 35 mm Hg. Neuromuscular blockade was supported by additional administration of atracurium besylate. 0.15 to 0.3 mg/kg, if any. Intra-abdominal pressure in all stages of the surgery was supported in the range of 12 to 15 mm Hg.

The anesthetic protocol in the opioid-based anesthesia (group I, control): induction – fentanyl 2 μg/kg + propofol 1.5 mg/kg + atracurium besylate 0.3 mg/kg, followed by tracheal intubation and APV. Anesthesia was supported by inhalation of sevoflurane, 2.0 to 2.5 vol.% and infusion of fentanyl 3 to 5 μg/kg/h.

The anesthetic protocol in the low-opioid anesthesia group (group II): induction with fentanyl 2 μg/kg + propofol 1.5 mg/kg + atracurium besylate 0.3 mg/kg + ketamine 12.5 mg + lidocaine 1.0 mg/kg, then tracheal intubation and APV under normal ventilation. Anesthesia was supported with inhalation of sevoflurane, 2.0 to 2.5 vol.% and infusion of lidocaine, 1.0 mg/kg/h and fentanyl, 1.5 to 2 μg/kg/h. Paracetamol 1000 mg was administered intravenously 15 minutes before the end of surgery.

The anesthetic protocol in the non-opioid anesthesia group (group III): gabapentin 600 mg 2 hours before surgery; nefopam 20 mg IM 10 minutes before surgery + lidocaine 1.0 mg/kg + infusion of dexmedetomidine 1.0 μg/kg + dexamethasone 8 mg. Induction: propofol 1.5 mg/kg + atracurium besylate 0.3 mg/kg + ketamine 12.5 mg, followed by tracheal intubation and APV. Anesthesia was supported by inhalation of sevoflurane 2.0 to 2.5 vol.% and infusion of ketamine 0.5 mg/kg/h, lidocaine 1.0 mg/kg/h and dexmedetomidine 0.6 μg/kg/h. Paracetamol 1000 mg was administered intravenously 15 minutes before the end of surgery.

To assess effects of the anesthetic options used, we studied changes in hemodynamic parameters, heart rate variability, stress and inflammatory response markers, pain intensity and postoperative period.

Clinical, instrumental, hardware, laboratory and calculation methods were used in examination of patients. Central and systemic hemodynamics was studied with use of Utas UM – 300 monitor (Ukraine). Registered data: heart rate (HR), systolic (BPs), diastolic (BPd) and mean (BPm) blood pressure, stroke volume (SV), cardiac output (CO), cardiac index (CI) and total peripheral vascular resistance (TPVR). In addition, this device has a built-in system of automated analysis of the patient's heart rate using the method of heart rate variability (HRV) which allowed to assess autonomic homeostasis in patients of the studied groups. Registered data: power of very low-frequency (VLF), low-frequency spectrum component (LF), high-frequency spectrum component (HF) and weight-sympathetic interaction index (LF/HF).

To reduce risk of unplanned recovery during general anesthesia, depth of anesthesia was assessed with records of the bispectral index (BIS^{X} Module monitor, BIS™ Covidient, USA) being maintained within the range of 40-60 to ensure adequate hypnotic effect during anesthesia.

To assess severity of inflammatory process and immune reactions that were present with surgical trauma, number of leukocytes, granulocytes, lymphocytes and leukocytal intoxication index (LII) were determined. LII is an indicator that shows

degree of endogenous intoxication and severity of inflammation; it was calculated by Kalf-Khalifa formulation.

Besides, dynamics of circulating cytokines (IL-6, IL-10) and their ratios as markers of systemic inflammatory and anti-inflammatory response were studied in the perioperative period. Serum cytokine levels were found by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) on Lazurite (Dynex Technologies Inc., USA) automatic immunoassay analyzer using standard reagent kits (Human IL-6, Human IL-10, Bender MedSystems GmbH, Austria) inconformity with the manufacturer's guidance. The study was performed in dynamics – before surgery and 24 hours after surgery.

State of hormonal homeostasis and stress response to surgical trauma and pain was studied by determination of cortisol concentrations in women's plasma by enzyme-linked immunosorbent assay using standard kits (Cortisol ELISA, DRG, Germany) and serum adrenaline levels by high performance liquid chromatography-electrochemical detection. Levels of blood glucose in obstetric patients as an indicator of the effect of perioperative stress using the Finetest Auto-coding Premium glucometer (Korea) was also explored in dynamics.

Depth of analgesic effect in postoperative period from various anesthetic methods was controlled under the visual analog scale (VAS). Patients alone reported how intense their pain senses were at certain stages of the study: after 1; 2; 12 and 24 hours after surgery. In addition, women were asked to rate severity of pain under the modified Scott scale.

Patient feedback and satisfaction as to general anesthesia and course of postoperative period were studied with use of a questionnaire.

The study showed that use of standard inhalation anesthesia with sevoflurane plus fentanyl did not provide sufficient stress protection during the traumatic phase of the surgery which went in line with vasospasm (TPVR 1,771.7±192.0 din × s × cm^{-5}), activation of SNS and PNS (LF/HF ratio raised by 1.34 times) and increase in cortisol, adrenaline and glucose levels by 93.9% ($p = 0.038$), and 63.0% ($p = 0.039$) by 20, 2% ($p = 0.042$), respectively. This resulted in "moderate" and "severe" pain

syndrome in the first hour after surgery in 70.2% and 16.3% of patients, respectively, which required for administration of morphine in 43.7±13.2 minutes after waking up and additional "rescue" anesthesia during the day in 67.5% of patients. This was complemented by activation of inflammatory processes and manifested in significant rise of leukocytosis by 16.4% (p = 0.024), LII by 190.4% (p <0.001) and proinflammatory cytokine IL-6 by 56.8% (p = 0.032).

Low-opioid anesthesia went with sufficient intraoperative analgesia and stress protection which supported the eukinetic circulation type during surgery and in postoperative period. This is confirmed by relatively stable HRV and stress hormone levels in perioperative period. Additional introduction of ketamine and lidocaine into the anesthesia regimen and intraoperative infusion of paracetamol ensured adequate pain relief in the early postoperative period as well, which resulted in "mild" and "moderate" pain syndrome in the first hour after surgery in 63.6% and 21.2% patients, respectively, but 2 hours after surgery there was some increase in pain senses at rest up to 20±10 mm, and during movements – up to 24±10 mm (p = 0.621), respectively, which required for additional administration of morphine in 36.3% of patients in 158.4±28.7 min.

Gabapentin 600 mg taken before surgery ensured calming effect at admission to the operating room along with stable hemodynamic parameters and the eukinetic circulation type. Use of multimodal non-opioid anesthesia did not give sufficient stress protection during tracheal intubation which manifested by formation of a hyperkinetic response from the CVS and increase in the heart rate by 14.7% (p = 0.037) and HI by 9.37% (p = 0.047), SNS stress (LF increased by 310.2% (p <0.001)) and increased cortisol levels by 2.52 times (p = 0.001). Despite certain shortcomings with ensuring sufficient intraoperative analgesia, NOA provided effective analgesia in the early postoperative period which leads to rapid stabilization of patients and absence of significant changes in the immune system.

Multimodal approach to perioperative analgesia provided effective analgesia after surgery which extended the time to the first injection of analgesic by 3.6 times (p <0,001) (158.4±28.7 min) in the LOA group and 3.1 times (p0.001) (135.1±22.3

min) in the NOA group. This was confirmed by rating pain as "weak" (p = 0.029) in the LOA and NOA groups while in the control group most women complained of "moderate" pain (p = 0.037) which required for additional administration of morphine by 1.8 times (p = 0.039) and 2.4 times (p = 0.035) more often than in the LOA and NOA groups. The rating of patient satisfaction at discharge from the hospital was 1.36 times higher in women who received non-opioid and low-opioid anesthesia.

Based on a comparative analysis of different anesthetic regimens we have found out that low-opioid anesthesia during laparoscopic hysterectomy allows to achieve optimal parameters of perioperative analgesia to increase comfort and safety for patients. Use of non-opioid anesthesia also gives effective postoperative analgesia which improves the postoperative course and adds in rapid recovery, however provides no sufficient stress protection during the tracheal intubation.

Keywords: laparoscopic hysterectomy, low-opioid anesthesia, non-opioid anesthesia, hemodynamics, heart rate variability, surgical stress response, inflammation, postoperative pain, fentanyl, ketamine, gabapentin, lidocaine, dexmedetomidine.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Зайченко СП, Ткаченко РО. Варіабельність серцевого ритму під час лапароскопічної гістеректомії в залежності від виду анестезії. Репродуктивне здоров’я жінки. 2021;3: - №3:37-40

2. Zaychenko S, Tkachenko R. Influence of different types of anesthesia for laparoscopic hysterectomy on the dynamics of stress hormones. Eur Health Sci. 2021;31(1):64–71.

3. Zaychenko S, Tkachenko R. Influence of different types of on the inflammatory response in laparoscopic hysterectomy. Sciencer Rise Med Sci. 2021;41(2):17–22.

4. Ткаченко РА, Рибін МС, Зайченко СП. Інфекційно-запальні

захворювання в акушерстві та гінекології. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2018; спеціальний випуск:19–27.

5. Ткаченко РО, Зайченко СП, Рибін МС, Тян ОВ. Періопераційний період у пацієнтів при гінекологічних операціях. Медицина невідкладних станів. 2019; 2:246.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ .....
ВСТУП.....
РОЗДІЛ 1
АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ПРОБЛЕМ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ГІСТЕРЕКТОМІЇ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ОПЕРАЦІЯХ.....
1.1 Особливості знеболення та патофізіологічні зміни при лапароскопічних гінекологічних операціях.....
1.2 Больовий синдром при лапароскопічних операціях .....
1.3 Сучасні підходи та методи периопераційної анестезії/аналгезії при лапароскопічній гістеректомії .....
1.3.1 Регіонарні техніки при лапароскопічній гістеректомії .....
1.3.2 Мультимодальна периопераційна аналгезія/анестезія як складова частина анестезіологічного забезпечення лапароскопічної гістеректомії .....
1.3.3 Безопіоїдна та малоопіоїдна периопераційна аналгезія/анестезія – сучасний напрямок анестезіологічного забезпечення лапароскопічної хірургії.....
РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ .....
2.1 Характеристика пацієнтів .....
2.2 Анестезіологічне забезпечення в групах дослідження.....
2.3 Методи дослідження .....
2.3.1 Дослідження системи кровообігу.....
2.3.2 Інструментальні та лабораторні методи дослідження.....
2.3.3 Оцінка ефективності анестезії та післяопераційної аналгезії .....
2.4 Архівація, статистична обробка та представлення результатів .....

РОЗДІЛ 3
ВПЛИВ СТАНДАРТНОЇ ОПІОЇД-БАЗОВАНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА ПАРАМЕТРИ ГОМЕОСТАЗУ ТА ПЕРЕБІГ РАННЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ .....
3.1 Зміни параметрів гемодинаміки під час стандартної анестезії на основі фентанілу .....
3.2 Зміни варіабельності серцевого ритму під час стандартної анестезії на основі фентанілу .....
3.3 Динаміка стрес-гормонів та показників запалення під час стандартної анестезії на основі фентанілу .....
3.4 Динаміка інтенсивності больового синдрому та якість стандартної анестезії на основі фентанілу .....
РОЗДІЛ 4
ВПЛИВ МАЛООПІОЇДНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА ПАРАМЕТРИ ГОМЕОСТАЗУ ТА ПЕРЕБІГ РАННЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ.....
4.1 Зміни параметрів гемодинаміки під час малоопіоїдної анестезії.....
4.2 Зміни варіабельності серцевого ритму під час малоопіоїдної анестезії.....
4.3 Динаміка стрес-гормонів та показників запалення під час малоопіоїдної анестезії .....
4.4 Динаміка інтенсивності больового синдрому та якість малоопіоїдної анестезії .....
РОЗДІЛ 5
ВПЛИВ БЕЗОПІОЇДНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА ПАРАМЕТРИ ГОМЕОСТАЗУ ТА ПЕРЕБІГ РАННЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ.....
5.1 Зміни параметрів гемодинаміки під час безопіоїдної анестезії .....
5.2 Зміни варіабельності серцевого ритму під час безопіоїдної анестезії .....
5.3 Динаміка стрес-гормонів та показників запалення під час безопіоїдної анестезії .....
5.4 Динаміка інтенсивності больового синдрому та якість безопіоїдної анестезії .....

РОЗДІЛ 6
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ АНЕСТЕЗІЇ ПРИ ЕНДОСКОПІЧНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ НА ПАРАМЕТРИ ГОМЕОСТАЗУ ТА ПЕРЕБІГ РАННЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ.....
6.1 Вплив різних варіантів анестезії на параметри гемодинаміки .....
6.2 Вплив різних варіантів анестезії на варіабельність серцевого ритму .....
6.3 Вплив різних варіантів анестезії на динаміку стрес-гормонів а показники запалення .....
6.4 Вплив різних варіантів анестезії на динаміку інтенсивності больового синдрому та якість перебігу періопераційного періоду .....
РОЗДІЛ 7
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ .....
ВИСНОВКИ .....
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....
ДОДАТКИ.....

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ – артеріальний тиск

АТд – артеріальний тиск діастолічний

АТс – артеріальний тиск систолічний

БОА – безопіоїдна анестезія

ВАШ – візуальна аналогова шкала

ВСР – варіабельність серцевого ритму

ДІ – довірчий інтервал

ЕКГ – електрокардіограма

ЗПОС – загальний периферичний опір судин

ІМТ – індекс маси тіла

ЛІІ – лейкоцитарний індекс інтоксикації

МА – мультимодальна анальгезія

МОА – малоопіоїдна анестезія

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ОБА – опіоїдбазована анестезія

ППТ – площа поверхні тіла

САТ – середній артеріальний тиск

СІ – серцевий індекс

УО – ударний об’єм

ХОС – хвилинний об’єм серця

ЦНС – центральна нервова система

ЧСС – частота серцевих скорочень

ШВЛ – штучна вентиляція легенів

ШКТ – шлунково-кишковий тракт

ASA – Американське товариство анестезіологів (American Society of Anesthesiologists)

BIS – біспектральний індекс (Bispectral index)

HF – потужність високочастотної складової спектру

IL – інтерлейкін

LF – потужність низькочастотної складової спектру

LF/HF – індекс ваго-симпатичної взаємодії

NMDA – N-метил-D-аспартат

SD – стандартне відхилення

M – середне арифметичне

VLF – потужність наднизькочастотної складової спектру

ВСТУП

Актуальність теми. Гістеректомія є однією з найпоширеніших гінекологічних операцій [1], причому перевагу останнім часом, надають саме лапароскопічним методам її проведення, яка вважається стандартом оперативного лікування у більшості жінок з лейоміомою матки [2]. Анестезія лапароскопічних операцій в гінекології тривалий час залишається предметом широкого обговорення і дискусій. Відповідно до концепції безпеки ендохірургічного втручання, сенс якої полягає у малій травматичності та гарній переносимості пацієнтом, удосконалюються методи анестезіологічного забезпечення та їх безпеки [3].

Незважаючи на досягнення сучасної медицини і фармакології проблема антиноцицептивного захисту пацієнтів від гострого хірургічного болю залишається невирішеною в анестезіології та хірургії [4]. Одним з основних напрямків розвитку сучасної анестезіології є управління периопераційним болем з метою обмеження негативних наслідків інтра- та післяопераційного больового синдрому. За оцінками J.L. Baratta та співавт. (2014) і R. Chou та співавт. (2016) від 30 до 75% пацієнтів, що перенесли планові та екстрені оперативні втручання, страждають від вираженого больового синдрому [51, 72].

Протягом багатьох років монотерапія опіоїдними анальгетиками залишається «золотим стандартом» післяопераційного знеболювання в більшості країн світу. Традиційно опіоїди відігравали центральну роль у збалансованій анестезії, оскільки допомагали контролювати ноцицепцію та оптимізували гемодинаміку [7], але мають багато побічних ефектів, таких як пригнічення дихання, післяопераційна нудота та блювота (ПОНБ), свербіж, закреп тощо. Ці побічні ефекти не тільки подовжують перебування пацієнта в лікарні [8] і погіршують післяопераційний перебіг, але й збільшують вартість медичної допомоги [9].

З 2015 по 2020 рік з'явилося багато публікацій про нові побічні ефекти опіоїдів: індуковану опіоїдами післяопераційну гіпералгезію [10], індуковану

опіоїдами післяопераційну імуносупресію та прогресування раку [11, 12] та індуковане опіоїдами зниження сили місцевих анестетиків [13]. Таким чином, пов'язані з опіоїдами побічні ефекти та проблема неадекватного післяопераційного знеболення роблять нагально необхідним пошук нових методів анестезії без використання опіоїдів або малоопіоїдної анестезії, заснованих на мультимодальному підході до периопераційного знеболення.

Мета дослідження – підвищити ефективність і якість анестезіологічного забезпечення періопераційного періоду при лапароскопічній гістеректомії шляхом розробки та обґрунтування різних варіантів безопіоїдної та малоопіоїдної анестезії на підставі вивчення змін показників гомеостазу пацієнток.

Для досягнення мети дослідження були поставлені наступні **завдання.**

1. Визначити вплив на показники гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму, маркерів стресу і запальної відповіді та інтенсивності болю на тлі стандартної інгаляційної анестезії севофлураном з штучною вентиляцією легень в інтра- та післяопераційному періоді при ендоскопічній гістеректомії.

2. З'ясувати вплив мультимодальної малоопіоїдної анестезії з штучною вентиляцією легень і інгаляцією севофлурану на гемодинаміку, варіабельність серцевого ритму, маркери стресу і запалення та інтенсивність болю у периопераційному періоді при ендоскопічній гістеректомії.

3. Дослідити зміни показників гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму, маркерів стресу і запалення та інтенсивності болю під час мультимодальної безопіоїдної анестезії з штучною вентиляцією легень і інгаляцією севофлурану в периопераційному періоді при ендоскопічній гістеректомії.

4. На основі анкетування та спостереження вивчити перебіг післяопераційного періоду в залежності від застосовуваних варіантів анестезіологічного забезпечення лапароскопічної гістеректомії.

5. На підставі порівняльного аналізу різних варіантів анестезії встановити та обґрунтувати найбільш якісний варіант анестезіологічного забезпе-

чення при лапароскопічній гістеректомії, який дозволить досягти оптимальних параметрів периопераційної аналгезії, підвищити комфорт і безпеку пацієнток.

Об'єкт дослідження – різні види анестезіологічного забезпечення при ендоскопічній гістеректомії.

Предмет дослідження – показники гемодинаміки, варіабельність серцевого ритму, гуморальні маркери стресу, показники запалення, інтенсивність больового синдрому при різних варіантах анестезіологічного забезпечення ендоскопічної гістеректомії.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, імуноферментні, інструментальні, розрахункові та статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. У роботі набуло подальшого розвитку вивчення змін показників гомеостазу у періопераційному періоді при різних варіантах анестезіологічного забезпечення лапароскопічної гістеректомії. Доповнені та уточнені дані щодо змін основних маркерів стресу, варіабельності серцевого ритму та інтенсивності больового синдрому у периопераційному періоді при лапароскопічній гістеректомії, залежно від виду анестезіологічного забезпечення. Уточнені дані щодо частоти розвитку небажаних ефектів, ускладнень різних методів анестезіологічного забезпечення цієї операції.

На підставі вивчення змін параметрів гемодинаміки під час ендоскопічної гістеректомії встановлено, що проведення стандартної інгаляційної анестезії севофлураном з фентанілом не забезпечує достатньої стрес-протекції під час травматичного етапу операції, що супроводжується розвитком вазоспазму (ЗПОС – 1771,7±192,0 дин×с×см$^{-5}$), активацією СНС і ПНС (коефіцієнт LF/HF зростав в 1,34 рази) та збільшенням вмісту кортизолу, адреналіну і рівня глюкози на 93,9% (p=0,038), та 63,0% (p=0,039) на 20,2% (p=0,042) відповідно, в той час, як застосування малоопіоїдної анестезії супроводжується достатньою інтраопераційною аналгезією та стрес-протекцією, що забезпечувало підтримку еукінетічного типу кровообігу під час операції та у післяопераційному періоді.

Доведено, що застосування мультимодальної безопіоїдної анестезії не забезпечує достатньої стрес-протекції під час інтубації трахеї, що проявлялося формуванням гіперкінетичної реакції ССС і зростанням ЧСС на 14,7% (p=0,037) та CI на 9,37% (p=0,047), напруженням СНС (LF збільшувався на 310,2% (p<0,001)) та збільшенням рівня кортизолу у 2,52 рази (p<0,001), однак супроводжується якісним знеболенням у ранньому післяопераційному періоді, що призводить до швидкої стабілізації стану пацієнток і відсутністю суттєвих змін з боку імунної системи.

Підтверджено достовірний вплив різних варіантів анестезіологічного забезпечення лапароскопічної гістеректомії на розвиток больового синдрому та потребу в анальгетиках у післяопераційному періоді. Вперше встановлено, що проведення безопіоїдної і малоопіоїдної анестезії достовірно на 51,5% (p=0,003) і 67,1% (p<0,001) знижує інтенсивність болю у першу годину після операції, подовжує час до першого введення анальгетика в 3,1 рази (p<0,001) та 3,6 рази (p<0,001) і зменшує потребу у додатковому знеболюванні в 2,4 рази (p=0,035) та 1,8 рази (p=0,039) відповідно.

Доповнені та уточнені дані, що додаткове введення в схему анестезії інфузії кетаміну і лідокаїну знижує запальну відповідь, про що свідчить сталі показники співвідношення IL-6/IL-10, яке було достовірно нижчим на 42,3% (p=0,043) та 52,7% (p=0,041) в 2 та 3 групах відповідно ніж в контрольній групі.

Практичне значення роботи. Проведені дослідження дозволили науково обґрунтувати оптимальну схему анестезіологічного забезпечення при лапароскопічній гістеректомії шляхом інгаляції севофлурану 2,0-2,5 об% і комбінації субнаркотичних доз кетаміну (12,5 мг), інфузії фентанілу з швидкістю 1,5-2,0 мкг/кг/год, лідокаїну (1 мг/кг/год) та парацетамолу 1000 мг.

Результатами проведених досліджень доведено, що використання мультимодальної малопіоїдної анестезії при лапароскопічній гістеректомії дозволяє досягти оптимальних параметрів периопераційної аналгезії, що підвищує комфорт і безпеку пацієнток. Застосування мультимодальної без-

опіоїдної анестезії також викликає якісну післяопераційну аналгезію, що покращує післяопераційний перебіг та сприяє швидкому відновленню, однак не забезпечує достатнього стресорного захисту під час інтубації трахеї.

Запропоновані варіанти анестезіологічного забезпечення ЛГ супроводжувалися більш якісним перебігом раннього післяопераційного періоду, на що вказувало більша кількість оцінок «відмінно» (72,7% в групі МОА і 81,2% в групі БОА) при анкетуванні хворих.

Впровадження результатів роботи в практику. Результати науково-дослідної роботи впроваджені в практику роботи стаціонарів Київського міського центру репродуктивної та перинатальної медицини, приватної медичної установи ТОВ «Citi Doctor», КНП «Перинатальний центр м. Києва», КНП «Київський міський пологовий будинок № 1».

Матеріали роботи використовуються в навчальному процесі курсу акушерської анестезіології кафедри акушерства, гінекології та репродуктології НУОЗУ імені П.Л. Шупика і запропоновані до впровадження у відділеннях анестезіології та інтенсивної терапії лікувальних закладів України.

Особистий внесок здобувача. Ідея та основні напрямки дослідження розроблені спільно з науковим керівником доктором медичних наук, професором, Ткаченком Русланом Опанасовичем. Автором особисто проведений інформаційно-патентний пошук, аналіз наукової літератури за темою дисертації. Разом з науковим керівником сформульовані мета і завдання дослідження, обговорені висновки та розроблені практичні рекомендації. Анестезіологічне забезпечення операцій та лікування пацієнток проводилися спільно зі співробітниками Київського міського центру перинатальної та репродуктивної медицини та приватної медичної установи ТОВ «Citi Doctor». Автором самостійно сформовані комп'ютерні бази даних, проведений статистичний аналіз отриманих даних та написані всі розділи дисертації. У спільних публікаціях авторові належать дані клінічних та інструментальних досліджень, аналіз та їх інтерпретація. Дисертантом не були використані результати та ідеї співавторів публікацій.

Апробація результатів дисертації. Основні положення роботи повідомлені та обговорені на XI Британсько-Українському симпозіумі «Інноваційні технології та методики в анестезіології та інтенсивній терапії» (Київ, 17-20 квітня 2019 р.); конгресі анестезіологів України (Київ, 19-21 вересня 2019 р.); конгресі анестезіологів України (Київ, 25-26 вересня 2020 р.); IV міжнародному симпозіумі «Нові горизонти анестезіології, інтенсивної терапії критичних станів та лікування болю» (Дніпро, 29-30 жовтня 2020 р.); III Ізраїльсько-Українському симпозіумі «Інтенсивна терапія та анестезіологічне забезпечення в акушерстві та гінекології» (Київ, 12-13 листопада, 2020 р.); II Український міжнародній конференції «Програма ERAS в хірургічній практиці» (Київ, 17-18 лютого, 2021).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукових робіт, із них 3 – у виданнях, рекомендованих МОН України, 2 – англійською мовою, стаття у періодичних наукових виданнях інших країн, які входять до Європейського Союзу (Естонія); 1 – у наукометричних індексованих виданнях (Web of Science, РІНЦ, Index Copernicus, CrossRef, Science Index, Google Scholar) та 1 – у збірниках науково-практичних конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 163 сторінках друкованого тексту, з них 142 сторінки основного, ілюстрована 41 таблицею та 14 рисунками. Робота складається зі вступу, аналізу сучасних проблем анестезіологічного забезпечення гістеректомії при лапароскопічних операціях, матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, чотирьох додатків. Бібліографія містить 172 джерела, з яких 132 – латиницею.

РОЗДІЛ 1
АНАЛІЗ СУЧАСНИХ ПРОБЛЕМ АНЕСТЕЗІОЛОГІЧНОГО ЗАБЕЗПЕЧЕННЯ ГІСТЕРЕКТОМІЇ ПРИ ЛАПАРОСКОПІЧНИХ ОПЕРАЦІЯХ

1.1 Особливості знеболення та патофізіологічні зміни при лапароскопічних гінекологічних операціях

Узагальнена проблематика різностороннього розуміння застосування знеболюючих засобів в ході виконання різних оперативних втручань в гінекології слугувало неодноразовим тематично-дискусійним полем полемічного обговорення для багатьох, як вітчизняних так і зарубіжних фахівців.

Анестезія лапароскопічних операцій в гінекології тривалий час залишається предметом обговорення. Відповідно до концепції безпеки ендохірургічного втручання, сенс якої полягає у малій травматичності та гарній переносимості пацієнтом, паралельно удосконалюються методи анестезіологічного забезпечення і безпеки цих операцій. У зв'язку з цим тривалі гінекологічні операції все ширше проводяться з використанням ендоскопічної техніки оперативного лікування [13]

В даний час гінекологічні лапароскопічні операції під загальним знеболенням проводяться у формі амбулаторної хірургії для швидкої виписки з лікарні зі зменшеними витратами та швидким поверненням повсякденної діяльності. [120]. Переваги лапароскопічних операцій очевидні: мінімальна травматизація тканин, швидка реабілітація, відсутність рубців і шрамів. Однак, незважаючи на ці явні переваги проведення лапароскопічних операций пов'язане з ризиком розвитку ряду ускладнень в периопераційному періоді. Ретроспективне вивчення ускладнень лапароскопічних операцій показало, що абсолютна їх більшість не пов'язане з технікою оперативних втручань, а частіше обумовлено дисфункціями серцево-легеневих систем [12]. У зв'язку з цим все більшого значення набуває вирішення питань анестезіологічного

забезпечення даних операцій. Але перш ніж перейти до обговорення питання про методи знеболювання, необхідно зупинитися на патофізіологічних змінах, що виникають під час проведення лапароскопії, які і повинні визначати вибір варіанта анестезії.

До особливостей лапароскопічних операцій в гінекології відносяться введення вуглекислого газу в черевну порожнину під підвищеним тиском і використання положення Тренделенбурга. Для розуміння змін, що виникають в організмі хворого, необхідно чітко розділяти ефекти анестезії, пневмоперитонеуму і положення Тренделенбурга.

Під час індукції анестезії у пацієнток в нахиленому положенні реєструється зниження серцевого індексу від 3,8 до 3,2 л/хв/м^2 і подальше його падіння до 2,7 л/хв/м^2 з початком лапароскопії [106]. У пацієнтів з підвищеним ризиком серцево-судинних ускладнень карбоксиперитонеум висуває підвищені вимоги до системи кровообігу і може викликати зрив її компенсаторних можливостей [37].

Негативні ефекти карбоксиперитонеуму пов'язані з виникненням підвищеного внутрішньочеревного тиску і біохімічними змінами, що відбуваються внаслідок всмоктування вуглекислого газу в кровотік. Відомо, що підвищення внутрішньочеревного тиску в результаті введення вуглекислого газу супроводжується порушеннями дихання і гемодинаміки: збільшенням центрального венозного тиску, зниженням серцевого викиду, підвищенням артеріального тиску і тахікардією з можливими подальшими порушеннями серцевого ритму [40] тому проблемі внутрішньочеревної гіпертензії останнім часом приділяється велика увага. Це пов'язано це з тим, що навіть після неускладнених абдомінальних операцій внутрішньочеревний тиск нерідко підвищується до 15 мм рт. ст. (нормальні значення внутрішньочеревного тиску обмежені межами 0-5 мм рт.ст.). У той же час навіть помірне підвищення внутрішньочеревного тиску (до 10 мм рт. ст.) значно впливає на функцію різних органів і систем [16]. Вуглекислий газ, введений в черевну порожнину, надає рівномірний тиск у всіх напрямках, викликаючи компресію органів черевної та

грудної порожнини, а також безпосередній вплив на парієнтальну і вісцеральну очеревину. Кількість вуглекислого газу, що залишається між куполом діафрагми і печінкою, може сприяти виникненню плечолопаткового болю у післяопераційному періоді [13].

Стиснення нижньої порожнистої вени в умовах високого внутрішньочеревного тиску призводить до зниження венозного повернення крові до серця на 20%. Оскільки спланхнічне венозне русло є головним мобільним резервуаром крові, невелика зміна венозного повернення до серця (у межах 3-7% від вихідного кровотоку) має істотне значення для серцевого викиду [96]. У хворих з патологією серця зниження серцевого викиду може бути значущим і свідчити про серцеву недостатність, що не була розпізнана до операції, з розвитком гіподинамічного синдрому у вигляді зниження серцевого індексу, ударного обсягу і збільшенням загального периферичного судинного опору [126].

Створення пневмоперитонеуму і положення Тренделенбурга справляє також негативний вплив на систему дихання. Внутрішньочеревний тиск вище 15 мм рт. ст. знижує еластичність легень і збільшує піковий і середній тиск у дихальних шляхах [37]. Значне підвищення пікового тиску в дихальних шляхах багато дослідників також пов'язують з тим, що абсолютна більшість лапароскопічних процедур виконується під загальною анестезією з штучною вентиляцією легенів [120]. Високе стояння купола діафрагми в кінці видиху знижує функціональну залишкову ємність легень, порушує нормальну координацію активності м'язів, контролюючих різні сегменти дихальних шляхів [16]. Падіння функціональної залишкової ємності легень під час загальної анестезії провокує закриття дихальних шляхів зі зниженням вентиляції нижніх відділів легень і досягає максимального значення в положенні Тренделенбурга. Можна очікувати розвиток цього феномену практично у всіх пацієнтів старше 30-35 років. На тлі загальної анестезії у 90% пацієнтів виникають ателектази, а венозний шунт збільшується з 1-3% (у здорової людини) до 10% від обсягу серцевого викиду [96]. Зміна вентиляційно-

перфузійних відносин в сторону їх зниження, збільшення кровонаповнення легень внаслідок гідростатичного ефекту може призвести до розвитку набряку легень. Крім того, при глибокому рівні загальної анестезії гідростатичний ефект виражений сильніше в результаті порушення компенсаторних механізмів регуляції судинного тонусу [148].

При погіршенні механіки дихання, виникнення гіперкапнії в умовах напруженого карбоксиперитонеуму розвивається компенсований і субкомпенсований дихальний ацидоз [15]. Розвиток гіперкапнії супроводжується рефлекторною гіпервентиляцією легень, яка в умовах лапароскопії збільшується в середньому на 30% [73]. Збільшення хвилинної вентиляції легень дозволяє контролювати рівень вуглекислоти в допустимих межах, оскільки внутрішньочеревинне всмоктування вуглекислого газу збільшує його вміст у артеріальної крові на 3 мм рт. ст. (від 35 до 38 мм рт. ст.) за умови сталої вентиляції [125]. Висока розчинність вуглекислоти в тканинах і великі обсяги її накопичення, особливо в м'язах, контролюються бікарбонатним тканинним буфером.

До негативних ефектів внутрішньочеревної гіпертензії відноситься її несприятливий вплив на функцію органів черевної порожнини і заочеревинного простору. Підвищення внутрішньочеревного тиску до 15 мм рт. ст. знижує кровоток у всіх органах черевної порожнини, а при наявності супутньої серцево-судинної і легеневої патології вже при досягенні внутрішньочеревної гіпертензії 10-11 мм рт. ст. можуть розвинутися глибокі розлади внутрішньоорганного насичення киснем [20]. Скорочення органного кровотоку не пропорційно зменшенню серцевого викиду і передує йому [59]. Кровообіг органів черевної порожнини починає залежати від різниці між середнім артеріальним тиском і внутрішньочеревним тиском [*68*]. Ці спостереження мають клінічне значення, так як погіршення кровотоку в черевній стінці і у внутрішніх органах уповільнює загоєння післяопераційних ран і відновлення функції органів черевної порожнини [40]. Зниження печінкового кровотоку призводить до порушення метаболізму, в тому числі препаратів, що використовуються для анестезії.

Підвищений внутрішньочеревний тиск може призвести і до порушення ниркової функції. До можливих механізмів розвитку ниркової дисфункції при підвищеному внутришньочеревному тиску відносяться зростання опору судин нирок, компресія ниркових вен, активація ренін-ангіотензинової системи, зниження серцевого викиду. Імовірно, олігурія починається при підвищенні внутрішньочеревного тиску більше 15 мм рт. ст. [157].

Гостра внутрішньочеревна гіпертензія під час лапароскопії сприяє зростанню і внутрішньочерепного тиску. Можливі механізми – порушення відтоку крові з черепа по яремних венах внаслідок підвищеного внутрішньо-плеврального тиску і тиску в малому колі кровообігу, гідростатичного ефекту, дилатації мозкових судин у відповідь на гіперкапнію, підвищення ліквoрного тиску в результаті впливу внутрішньочеревної гіпертензії на епідуральні венозні сплетіння [58] . Всі ці процеси впливають на мозковий кровообіг: збільшується кровонаповнення артерій мозку, сповільнюється венозний кровотік у венах мозку і в яремній вені [5]. Розвиток внутрішньочерепної гіпертензії під час лапароскопічної операції у хворих з ураженням центральної нервової системи, склерозі судин головного мозку вкрай небажаний, оскільки може спричинити за собою пошкодження мозку навіть при прихованих і легких неврологічних симптомах, тривалий вихід з анестезії і уповільнення відновлення свідомості.

Серйозні порушення в системі гемостазу під час лапароскопічних операцій відображає висока частота безсимптомних тромбозів глибоких вен, які за даними доплерографії становлять 55% [75]. Це особливо небезпечно, якщо врахувати, що у пацієнтів з супутньою соматичною патологією ще до операції частота тромбозів глибоких вен становить 17% [33]. Компресія нижньої порожнистої вени призводить до підвищення тиску в стегнових венах, що супроводжується депонуванням крові в нижніх кінцівках, уповільненням швидкості кровотоку і дилатацією вен. Розтягування вен може спричинити ультраструктурні зміни в ендотеліальному шарі з пошкодженням ендотелію, наступною адгезією тромбоцитів і активацією коагуляційного каскаду. Тому,

незважаючи на більш щадний характер, лапароскопічні операції асоціюються з вираженою гіперкоагуляції в післяопераційному періоді [9], наслідком якої є незмінна частота тромбоемболії легеневої артерії як безпосередньої причини смерті хворих після лапароскопічних втручань протягом наступних років [7].

Таким чином, побічні ефекти лапароскопічних операцій в гінекології дозволяють відносити анестезію до розряду середнього і високого ризику навіть у молодих і соматично здорових пацієнток [40]. Як і будь-яка абдомінальна операція, лапароскопічна операція може виконуватися під загальною, регіонарною або місцевою інфільтраційною анестезією. Проте загальна анестезія з штучною вентиляцією легень і раніше залишається стандартом анестезіологічного забезпечення лапароскопічних операцій в гінекології. До переваг цього виду знеболювання слід віднести: можливість корекції параметрів вентиляції легень в залежності від рівня вуглекислого газу (за даними моніторингу), надійний захист дихальних шляхів від аспірації, міоплегія з метою створення оптимальних умов для роботи хірургів і зниження ступеня внутрішньочеревної гіпертензії. Однак, незважаючи на ці переваги при лапароскопічних операціях в гінекології, загальна анестезія з штучною вентиляцією легенів (ШВЛ) має свої недоліки.

Використання ШВЛ в умовах карбоксиперитонеуму і положенні Тренделенбурга посилює їх несприятливий вплив на різні органи і системи. ШВЛ в умовах вимкненого самостійного дихання пацієнта забезпечує ритмічне підвищення тиску як в дихальних шляхах, так і в грудній порожнині. Підвищення внутрішньоплеврального тиску до +5 – +10 см вод. ст. під час вдування газової суміші зменшує приплив крові до правого передсердя Результатом є зниження серцевого викиду і артеріального тиску так само, як і в умовах пневмоперитонеуму. З метою зниження внутрішньоплеврального тиску під час ШВЛ використовуються різні режими ШВЛ: вкорочення фази вдиху, проведення ШВЛ малими дихальними об'ємами (не більше 7 мл / кг) з великою частотою, використання плато після досягнення піку тиску для більш рівномірного розподілу введеного газу в сегментах легких з високим опором

та інші. Однак в таких умовах, повітря що видихується не завжди встигає покинути легені, і частина його може затримуватися. Це виклифкає подальше підвищення внутрішньоплеврального тиску і становить певну небезпеку в плані не тільки можливого розвитку баротравми легень, але і несприятливого впливу на легеневий кровотік [12].

Виражене підвищення пікового тиску в дихальних шляхах (більше 40 см вод. ст.), нерівномірність розподілу повітря в легенях, що виникають при високому внутрішньочеревному тиску і посилюються при ШВЛ, є факторами ризику розвитку респіратор-індукованих пошкоджень легень [143].

Однак незважаючи на потенційну небезпеку лапароскопічних втручань, тим не менше за рахунок зниження інтраопераційної травми саме лапароскопічна техніка підвищує безпеку оперативного втручання, прискорює післяопераційне відновлення пацієнтів.

1.2 Больовий синдром при лапароскопічних операціях

Низька інтенсивність болю після лапароскопічних втручань в ранньому післяопераційному періоді є одним з основних (якщо не основним) факторів, визначаючим ранню виписку пацієнтів зі стаціонару [155]. В той же час необхідно враховувати, що установка декількох ендоскопічних портів супроводжується значною травмою м'язів передньої черевної стінки і може супроводжуватися вираженим больовим синдромом. При цьому в першу добу після операції інтенсивність болю може досягати такої, як і при відкритих операціях, а часом і перевищувати її. На виражений біль в ранньому післяопераційному періоді скаржилися 46% пацієнтів, що перенесли лапароскопічні втручання, і 54% що були оперовані відкритим способом [87]. Ekstein P. та співавт. (2006) відзначали, що частота формування хронічного післяопераційного больового синдрому (ХПБС) і задоволеність пацієнтів якістю життя в післяопераційному періоді не розрізнялися при лапароскопічних і відкритих операціях.

За даними Національного центру статистики охорони здоров'я США, від гострого післяопераційного болю щорічно страждає більше 4,3 мільйона американців, 50% з них вважають післяопераційне знеболення неадекватним. Аналіз якості післяопераційного знеболювання в Німеччині (25 клінік, 2252 пацієнта) показав, що біль середньої і високої інтенсивності в спокої відчували 29,5% пацієнтів, а при активізації – більше 50%, при цьому 55% всіх пацієнтів не були задоволені якістю знеболення. За даними закордонних дослідників, в 37,7% випадків причиною неадекватного знеболення стало недотримання принципу мультимодального лікування болю [25].

Слід зауважити, що на основі аналізу інших літературних джерел було з'ясовано, що від вираженого больового синдрому в післяопераційному періоді страждають від 30 до 75% пацієнтів.

На IV Конгресі Європейської Асоціації з вивчення болю було відзначено, що не менше 35% пацієнтів, які перенесли планові та екстрені хірургічні втручання, страждають від післяопераційного болю. В одному з найбільш великих досліджень (близько 20 000 пацієнтів хірургічних відділень Великобританії) післяопераційні больові відчуття середньої інтенсивності були відзначені в 29,7% випадків (26,4-33,0%), високої інтенсивності – в 10,9% випадків (8,4-13,4%) [24].

Парадоксально, проте «малі» хірургічні операції супроводжуються більш інтенсивним болем, ймовірно, через те, що хворі, яким виконувалися ці операції, які вважаються менш болючими і отримували неадекватне знеболення [95].

Залишковий газ в черевній порожнині після десуффляції є одним з джерел болю, часто визначається як тупий біль в області правого надпліччя. Біль в надпліччі і верхніх відділах черевної порожнини після лапароскопічних операцій може зберігатися приблизно 72 год.

Етіологія болю після операцій, виконаних з накладенням карбоксиперитонеуму, має багатофакторний характер і включає:

- обсяг пошкодження тканин при установці ендоскопічних портів (залежить від діаметра використовуваних троакарів і визначає 50-70% загальної структури больового синдрому)

- розтягнення очеревини, подразнення діафрагмального нерва, особливо при високому інсуффляційному тиску при накладанні карбоксиперитонеуму – 20-30%;

- наявність залишкового газу в черевній порожнині – кисле середовище в черевній порожнині під час операції, обумовлену вуглекислим газом;

- наявність і тривалість стояння дренажів [133].

Слід зазначити, що при накладенні карбоксиперитонеуму зігрівання і зволоження газу, що вводиться в черевну порожнину зменшують його подразнюючу дію на діафрагмальний нерв і очеревину і, таким чином, зменшують інтенсивність післяопераційного болю [146].

Травма передньої черевної стінки під час установки портів є основним джерелом болю. Цей біль має ноцицептивний характер (соматичний біль за рахунок пошкодження передньої черевної стінки і вісцеральний біль, обумовлений пошкодженням внутрішніх органів), однак при випадковому пошкодженні нервів під час цієї маніпуляції до неї додається і нейропатичний компонент болю.

Само по собі хірургічне втручання, а також накладання карбоксиперитонеуму супроводжуються системною відповіддю організму (стрес-відповіддю), тому ще одним компонентом больового синдрому є запальний компонент. Звідси відразу можна зробити висновок щодо багатокомпонентності структури больового синдрому при лапароскопічних операціях (соматичний компонент + вісцеральний + нейропатический + запальний), що свідомо визначає неуспіх моноаналгезії.

В цілому інтенсивність болю є максимальною в перші 4-12 годин після лапароскопічних втручань. Надалі біль має низькоінтенсивний або середньоінтенсивний характер протягом 2-6 діб.

У разі формування ХПБС пацієнти частіше скаржаться на тупий біль, що виходить із черевної порожнини, рідко – на стійкий біль в правому надпліччі. Ризик формування ХПБС максимальний, якщо в структурі гострого больового синдрому в першу-другу добу після операції превалює вісцеральний компонент ноцицептивного болю [57].

Таким чином, стан знеболювання після лапароскопічній операцій не можна визнати задовільним. Частково це можна пояснити тим, що, незважаючи на наявність досить вираженого больового синдрому, пацієнти отримують меншу кількість анальгетиків, ніж після відкритих операцій [26].

Пацієнти, які перенесли лапароскопічні втручання, відчувають післяопераційний біль, локалізований в області живота, спини та плеча. Інтенсивність болю зазвичай сягає максимального в перші післяопераційні години. Біль, як один з наслідків травми, може брати участь у реалізації та підтриманні стрес-реакції у відповідь на хірургічну травму. Секреція кортизолу під час стресової реакції, не пов'язаної з болем, може відвернути увагу від одночасного больового стимулу, тим самим пригнічуючи біль, тоді як секреція кортизолу у відповідь на біль (тобто коли біль є стресором) може посилити відчуття болю і обумовити формування стану страху на основі пам'яті про біль [76].

Крім того, індуковані болем рефлекторні реакції можуть призводити до порушення легеневої, імунологічної і метаболічної функцій. Таким чином, полегшення гострого болю може знизити реакцію на операційний стрес і поліпшити результати лікування.

Оскільки у висхідному та низхідному шляхах є безліч різних нейротрансмітерів та нейронних реле, існує чимало мішеней, на які можуть діяти антиноцицептивні агенти задля порушення обробки ноцицептивної інформації. Одночасне орієнтування на декілька цілей у ноцицептивній системі є ключовою концепцією, що лежить в основі мультимодальної стратегії ноцицептивного контролю, а отже, мультимодальної загальної анестезії.

1.3 Сучасні підходи та методи періопераційної анестезії/аналгезії при лапароскопічній гістеректомії

У даний час знеболення вважається одним з важливіших компонентів анестезіологічного забезпечення пацієнтів. Добре відомо, що адекватна анальгезія у периопераційному періоді дозволяє покращити психологічний та фізіологічний статус хворого, забезпечує більш ранню активізацію і сприяє зниженню частоти післяопераційних ускладнень (серцево-судинні, тромбоемболічні, інфекційні та інші.). На сьогоднішній день стандартом післяопераційного знеболення вважається мультимодальна анальгезія, яка має на увазі вплив на більшість ланок проведення больового імпульсу [37].

Погано керований гострий біль є головним стримуючим фактором для раннього одужання пацієнта після операції. Інститут медицини США повідомляє, що проблема недолікованого гострого післяопераційного болю сягає 80% [94]. Недолікований гострий післяопераційний біль перешкоджає ранньому одужанню та збільшує ризик післяопераційних легеневих ускладнень (). Крім того, недолікований гострий післяопераційний біль може також асоціюватися з розвитком синдрому персистуючого (хронічного) післяопераційного болю у 10-50% пацієнтів [57].

Для оптимізації знеболювання пацієнтів, яким проводиться хірургічне втручання, широко застосовується концепція збалансованої (мультимодальної) анальгезії, яка передбачає одночасне застосування двох і більше анальгетиків або методик, здатних впливати на різні ланки формування больового синдрому, з метою досягнення кращого контролю ноцицепції під час операції та болю після операції [63]. Комбіноване введення менших доз препаратів внаслідок адитивної або синергічної дії додатково збільшує фізіологічні та фармакологічні переваги і мінімізує побічні ефекти [135, 166, 192, 105]. Мультимодальна анальгезія (ММА) в рамках програми прискореного відновлення після хірургічного втручання (Enhanced Recovery After Surgery, ERAS) для гінекологічної хірургії продемонструвала зниження споживання

опіоїдів, зменшення частоти післяопераційної нудоти та блювання, а також скорочення терміну перебування в стаціонарі, що знижує економічні витрати [54, 139].

ММА в даний час є методом вибору післяопераційного знеболювання. Її базисом є призначення комбінації неопіоїдних анальгетиків (НПЗЗ і парацетамолу, НПЗЗ і нефопаму, нефопаму і парацетамолу), яке у пацієнтів з больовим синдромом середньої і високої інтенсивності поєднується з використанням ад'ювантних препаратів, опіоїдних анальгетиків (при необхідності) і методів регіонарної аналгезії. Вибір тієї чи іншої схеми мультимодальної аналгезії визначається травматичностью хірургічного втручання. При використанні ММА слід враховувати можливі побічні ефекти кожного препарату і методу знеболення, а також забезпечувати належний моніторинг для їх виявлення і своєчасної корекції. Поки точно не встановлено, яким чином ММА впливає на ризик побічних ефектів анальгетиків, в порівнянні з монотерапією болю [28].

На жаль, в проблемі періопераційного знеболювання при лапароскопічних втручаннях не все настільки однозначно. Так, в рекомендаціях по післяопераційному знеболенню Американського товариства анестезіологів (ASA), Американського товариства з лікування болю (APS) і Американського товариства регіонарної анестезії та лікування болю (ASRA) 2016 р [72] наведені загальні принципи лікування гострого болю, ефективності застосування тих чи інших препаратів і методів знеболення з точки зору доказової медицини. Але ці рекомендації аж ніяк не стосуються проблем анестезії та аналгезії в ендоскопічної хірургії взагалі і в лапароскопічній гінекології в цілому.

На відміну від наведених вище рекомендацій клінічні настанови PROSPECT містять «процедур-специфічні» рекомендації по периопераційному знеболенню для 11 видів хірургічних втручань, в тому числі, там є і рекомендації 2019 року з периопераційного забезпечення лапароскопічної гістеректомії (ЛГ) [122], де рекомендується застосування саме мультимодального підходу в периопераційному введенні цих пацієнток, в тому числі, і

застосування регіонарних методів аналгезії.

1.3.1 Регіонарні техніки при лапароскопічній гістеректомії. Одним з варіантів повноцінної афферентної блокади ноцицептивних імпульсів є сегментарна блокада зони оперативного втручання за допомогою нейроаксиального шляху введення місцевих анестетиків. Усвідомлення позитивного впливу регіонарної анестезії на патофізіологію хірургічної травми призвело до істотного збільшення її частки в загальній структурі методів знеболення. Частота застосування цих методів в країнах Європи і Північної Америки досягає 35-40%, а в країнах Скандинавії навіть 85% [27].

У зв'язку зі значним зростанням числа лапароскопічних операцій регіонарні методи анестезії знаходять своє застосування в різних областях хірургії, в тому числі в гінекології [112]. На думку Шифмана Є.М. та співавт. (2007) перевага епідуральної анестезії (ЕДА) пов'язана з можливістю більш точного регулювання ступеня сенсорного блоку і пролонгування знеболювання, а також з менш вираженими гемодинамічними порушеннями [40], які завжди мають місце під час використання лапароскопічної техніки оперативного лікування.

Однак, переваги застосування ЕДА при лапароскопії не такі вже і однозначні. По-перше, як вже згадувалося раніше, інтенсивність болю максимальна в перші 12 годин після операції, в подальшому вона істотно знижується. Навряд чи виправдано використання досить інвазивної методики на такий короткий період. По-друге, в більшості розвинених країн ЛГ виконується в умовах стаціонару одного дня, тобто на амбулаторній основі. ЕДА, при всіх її перевагах, буде сповільнювати ранню активізацію пацієнтів. А рання активізація в свою чергу є одним з основних факторів зниження ризику респіраторних ускладнень [26]. Окрім того, серед ускладнень при проведенні лапароскопічних операцій в умовах епідуральної анестезії зі спонтанним диханням пацієнта відзначається можливість розвитку регургітації і аспірації шлункового вмісту в дихальні шляхи [4].

Ретроспективний аналіз застосування ЕДА при планових лапаро-

скопічних операціях в різних госпіталях США за 9-річний період (191 576 пацієнтів) показав, що ЕДА використовували тільки у 4 102 (2,14%) з них. Використання ЕДА збільшувало термін перебування в клініці приблизно на одну добу. Однофакторний аналіз показав, що застосування ЕДА знижувало летальність у порівнянні з традиційною опіоїдною аналгезією – 0,12 і 0,5% відповідно ($p<0,001$). Частота і вираженість парезу кишечника, неспроможності анастомозів і післяопераційних геморагічних ускладнень були нижче на тлі проведення ЕДА. У той же час використання ЕДА збільшувало госпітальні витрати на 3732 долара (!). У пацієнтів, яким проводили ЕДА, в 1,8 рази підвищувався ризик розвитку інфекції сечовивідних шляхів. [130]. Метааналіз проведений Borzellino G. та співавт. у 2016 р. також показав збільшення термінів перебування у клініці на тлі проведення ЕДА і не виявив позитивного впливу ЕДА на частоту післяопераційних ускладнень, а також на ризик повторної госпіталізації. [60]

Обмежене використання ЕДА в клініках США пояснюють не тільки збільшенням витрат на лікування (в основному, за рахунок подовження термінів госпіталізації), а й тим, що лапароскопічні операції традиційно асоціюються з менш вираженим больовим синдромом, ніж відкриті.

Останнім часом для забезпечення якісного післяопераційного знеболення все більше уваги приділяється застосуванню різних видів блокад: Transversus Abdomen Block (TAP-блок), Superior hypogastric block, Paracervical block [49] та інфільтрації місцевими анестетиками місць постановки портів [156].

Застосування TAP-блоку зменшує інтенсивність болю після ЛГ на 10-20% [109, 147] у порівнянні з традиційним знеболенням опіоїдами. Теж саме стосується і проведення попередньої інфільтрації місцевими анестетиками місць введення портів [53].

1.3.2 Мультимодальна періопераційна аналгезія/анестезія, як складова частина анестезіологічного забезпечення лапароскопічної гістректомії. Концепція ММА вперше була запропонована в 1993 р датським професором, хірургом Хенриком Кеглетом і полягає в тому, що адекватну

аналгезію можна досягти шляхом поєднаного призначення декількох аналгетиків з різними механізмами дії, що дозволить використовувати ці препарати в мінімальних дозах і, відповідно, знизить ризик їх побічних дій [111]. Лікування післяопераційного болю повинно починатися ще до кожного розрізу. Обмеження ноцицептивного входу із зони пошкоджених тканин за допомогою різних варіантів регіонарної анестезії, пригнічення трансдукції, посилення модуляції за допомогою поєднаного застосування препаратів істотно знижують вираженість периферичної та центральної сенситизації, що знижує інтенсивність післяопераційного больового синдрому. Одним з критеріїв оцінки динаміки післяопераційного болю є «час першої вимоги анальгетика», тобто тривалість безбольового періоду після закінчення операції. Чим довший цей період, тим нижче буде інтенсивність больового синдрому, менше потреба в анальгетиках і коротше часовий інтервал, протягом якого пацієнт потребуватиме їх призначення. При правильному виборі схеми анестезії та застосуванні принципу «попереджуючої аналгезії» безбольовий період після закінчення операції повинен бути не менше чотирьох годин.

Як вже вказувалося, одним з найважливіших принципів мультимодального знеболення є превентивне використання анальгетиків, завдяки чому досягається більш стабільна гемодинаміка протягом та після анестезії, поліпшення післяопераційного знеболення, і більш швидка реабілітація пацієнтів. Під преемптивною анальгезією розуміють знеболюючу терапію, яку починають до больової події, зокрема до оперативного втручання. Превентивна анальгезія полягає у введенні анальгетиків до пробудження пацієнту, тобто до усвідомлення больового відчуття. Ефект преемптивної анальгезії можна порівняти з ефектом анальгезії, що проводиться в тому ж режимі, але після операції. Превентивна анальгезія полягає у введенні анальгетиків до пробудження пацієнту, тобто до усвідомлення больового відчуття [39]. Це пов’язано з процесами попередження центральної і периферичної сенситизації.

Добре відомо, що основним завданням ММА сьогодні є не тільки

досягнення адекватного післяопераційного знеболювання, а й максимальне обмеження використання опіоїдних анальгетиків в периопераційний період. Сучасний підхід до ММА включає поєднане введення декількох препаратів різноспрямованого впливу на систему ноцицепції, що дозволяє значно знизити потребу в опіоїдних аналгетиках і, навіть, відмовитися від них. На думку Овечкина А.М. (2019) всі сучасні препарати, що застосовуються в схемах ММА можна представити наступним чином (табл. 1.1) [28].

Таблиця 1.1

Препарати, які використовують в сучасних схемах ММА

(Овечкин А.М., Яворовский А.Г., 2019)

Препарати	Роль і місце в схемах післяопераційного знеболювання
Нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ)	• При одночасному призначенні з опіоїдними анальгетиками надають виражений опіоїдзберігаючий ефект. • Поєднання опіоїд + НПЗЗ характеризується синергізмом аналгетичної дії. • При призначенні препаратів цієї групи повинні враховуватися їх різні побічні ефекти: ульцерогенний, нефротоксичний, гіпокоагуляційний. • Внаслідок підвищеного ризику тромбозу коронарних артерій не повинні призначатися для знеболювання пацієнтів, які перенесли аортокоронарне шунтування (АКШ)

Продовження табл. 1.1

Препарати	Роль і місце в схемах післяопераційного знеболювання
Парацетамол	• Характеризується низькою кількістю побічних ефектів, в цьому плані може розглядатися як альтернатива НПЗЗ. • Поєднання парацетамол + НПЗЗ характеризується синергізмом аналгетичної дії, єдина комбінація неопіоїдних анальгетиків, ефективність якої підтверджена даними доказової медицини (рівень доказовості I, Кокранівська база даних). • Внутрішньовенне (не пероральне) введення препарату надає опіоїдзберігаючий ефект
Нефопам	• Практично не має побічних ефектів (крім тахікардії при струменевому внутрішньовенному введенні). • При наявності у пацієнтів протипоказань до НПЗЗ замінює їх в комбінації з парацетамолом. • Може застосовуватися у пацієнтів з термінальною стадією хронічної ниркової недостатності, за умови дворазового

	зниження разової і добової дози
Габапентиноїди	• Володіють аналгетичним і опіоїдзберігаючим ефектом. • Частота їх застосування в схемах ММА зростає, оскільки збільшується частка пацієнтів з нейропатичним компонентом гострого післяопераційного больового синдрому. • Здатні знижувати ризик трансформації гострого післяопераційного болю в хронічний. • Підвищують якість сну і знижують тривожність пацієнтів в ранній післяопераційний період. • Оптимальні дози габапентиноїдів і тривалість їх призначення поки не визначені. • Слід враховувати побічні ефекти: сонливість і запаморочення
Кетамін	• Є неконкурентним антагоністом NMDA-рецепторів, аналгетичний ефект більш виражений при прогнозуванні високої інтенсивності післяопераційного больового синдрому (від 7 балів і вище за 10-бальною шкалою). • У низьких, субанестетичених дозах (болюс 12,5 мг + інфузія 2-4 мкг/кг в хвилину) знижує інтенсивність болю, потребу в опіоїдах і кількість опіоїдіндукованих побічних ефектів. • Субанестетичні дози кетаміну перешкоджають формуванню центральної сенситизації, запобігають формуванню толерантності до опіоїдів, а також опіоїдіндукованої гіпералгезії. • Доцільно включення кетаміну в схеми ММА у пацієнтів з толерантністю до опіоїдів (в тому числі наркозалежних)

Продовження табл. 1.1

Препарати	Роль і місце в схемах післяопераційного знеболювання
Глюкокортикоїди	• Володіють протизапальними властивостями і, теоретично, повинні перешкоджати розвитку як периферичної, так і центральної сенситизації. • Одноразове введення кортикостероїдів можна рекомендувати всім пацієнтам, які не мають протипоказань до препаратів цієї групи. • Дексаметазон в дозі 4-8 мг надає аналгетичний ефект, а також знижує частоту післяопераційної нудоти і блювоти.
Лідокаїн (внутрішньовенна інфузія)	• Перешкоджає розвитку вторинної гіпералгезії, яка, частково, обумовлена утворенням надмірної кількості Na + -каналів в зоні пошкоджених тканин. • Активує низхідну гальмівну систему, в тому числі за рахунок посилення вивільнення ендогенних опіатів. • Болюсне доза 1-2 мг/кг з наступною інфузією 1,2 – 1,5 мг/кг на годину (добова доза не більше 2000 мг) може

	розглядатися в якості альтернативи епідуральної аналгезії при лапароскопічних операціях, в тому числі щодо впливу на швидкість розрішення парезу шлунково-кишкового тракту
Агоністи α2-адренорецепторів	• Аналгетичний ефект має центральні механізми дії (активація рецепторів блакитної плями). • Дексмедетомідин забезпечує ефективну седацию і аналгезію щодо нетривалої дії. • Застосування клонідину в схемах ММА вкрай лімітовано широким спектром його побічних ефектів
Сульфат магнію (внутрішньовенна інфузія)	• Внутрішньовенна інфузія сульфату магнію володіє опіоїдзберігаючим ефектом і підвищує якість знеболювання. • Внутрішньовенна інфузія сульфату магнію в післяопераційний період підвищує якість сну пацієнтів. • Низький рівень Mg2 + в плазмі асоціюється з підвищенням інтенсивності больового синдрому

Таким чином, застосування НПЗЗ, парацетамолу, регіональної анальгезії, інфузії лідокаїну, дексмедетомідину та кетаміну викликає певну зацікавленість для досліджень у напрямку оптимізації періопераційної анальгезії. Зупинимося більш детально на огляді літературних джерел, присвячених використанню цих препаратів у схемах ММА та періопераційної аналгезії/анестезії.

Внутрішньовенна періопераційна інфузія лідокаїну при лапароскопічних операціях є досить перспективним напрямком. Ще у 2008 р E. Marret і співавт. [127] представили результати метааналізу 8 подвійних сліпих контрольованих рандомізованих досліджень ефективності внутрішньовенної інфузії лідокаїну в абдомінальній хірургії. Автори відзначили, що у всіх дослідженнях на тлі інфузії лідокаїну виявлено наступне:

- скорочення термінів парезу кишечника (найбільш виражене при лапароскопічних операціях);

- зниження інтенсивності болю в перші 24 годин після операції;

- зменшення частоти післяопераційної нудоти та блювоти (ПОНБ);

- скорочення тривалості перебування пацієнтів в клініці.

Позитивний вплив інфузії лідокаїну на зменшення парезу кишечника

пояснюють зниженням доз опіоїдних анальгетиків та пригніченням системної запальної відповіді. Механізми анальгетичного ефекту лідокаїну при системному його введенні пояснюють наступним чином. У пошкоджених периферичних нервах утворюється патологічний для дорослої людини підтип ембріональних каналів іонів натрію, що залучені в механізми формування нейропатичного болю і підвищення збудливості нервових волокон [116], оскільки периферична гіпералгезія частково обумовлена збільшенням числа каналів іонів натрію саме в зоні пошкодження.

При внутрішньовенному введенні лідокаїн, а згодом і його активний метаболіт – моноетилгліцинксилідид взаємодіють як з периферічними, так і з центральними потенціалзалежними каналами іонів натрію, які розташовані на внутрішній поверхні клітинної мембрани, перешкоджаючи формуванню як периферичної, так і центральної сенситизації [89]. Показано, що при внутрішньовенному введенні лідокаїну в спинномозковій рідині зростає концентрація нейротрансмітера ацетилхоліну, який посилює низхідний гальмівний вплив, викликаючи аналгетичний ефект [42], ймовірно, за рахунок зв'язування з мускариновими ацетилхоліновими рецепторами [107], пригнічення гліцинових рецепторів [107] і вивільнення ендогенних опіатів [74]. Крім вказаних механізмів, лідокаїн безпосередньо або опосредковано пригнічує постсинаптичну деполяризацію через N-метил-D-аспартат-рецептори і нейрокинінові рецептори [138].

Метааналіз 29 рандомізованих контрольованих досліджень, які включили 1754 пацієнта, проведений McCarthy G та співавт. у 2010 р виявив суттєві відмінності в якості знеболення при внутрішньовенному введенні лідокаїну в порівнянні із застосуванням опіоїдів «в чистому вигляді» [128]. У пацієнтів, які отримували лідокаїн, інтенсивність болю за ВАШ (в спокої, при кашлі та при русі) була статистично значимо нижчою.

E. Marret і співавт. (2008) [127] вважають найбільш перспективною сферою застосування методики внутрішньовенної інфузії лідокаїну саме при лапароскопічних операціях, використання при яких ЕДА не є обґрунтованим.

У більшості описаних клінічних досліджень болюсна доза лідокаїну

становила 100-150 мг, а швидкість подальшої інфузії 1,0-1,5 мг/кг/год. Вибір зазначених параметрів базувався на багаторічному безпечному використанню таких доз препарату при лікуванні шлуночкових аритмій.

Парацетамол (ацетамінофен), синтезований ще в 1887 році, є одним з найбільш широко використовуваних медичних препаратів в світі. Поява внутрішньовенної форми цього препарату дає можливість використовувати його у якості базисного компоненту ММА. Внутрішньовенна форма у безпеці значно перевершує таблетовані форми, оскільки відрізняється кращою керованістю концентрації препарату у плазмі крові в ранньому післяопераційному періоді. Ця перевага підтверджується практичними дослідженнями, які виявили підвищення концентрації парацетамолу в плазмі у ранньому післяопераційному періоді до небезпечно високих рівнів при пероральному застосуванні у порівнянні з внутрішньовенним [1]. В даний час парацетамол розглядається як препарат першої лінії (в комбінації з іншими неопіоїдними анальгетиками для купірування болю низької та середньої інтенсивності. Крім цього, він може бути компонентом схем мультимодальной аналгезії і при більш інтенсивному больовому синдромі. З клінічної точки зору, його аналгетичний ефект можна порівняти з таким аспірину і не поступається ефекту більшості препаратів групи НПЗЗ [98].

Точний механізм дії парацетамолу залишається не до кінця зрозумілим. На відміну від опіоїдів у нього немає відомих ендогенних місць зв'язування, а на відміну від нестероїдних протизапальних препаратів він не пригнічує активність периферичної циклооксигенази. Останнім часом з'являються дані про центральні антиноцицептивні ефекти парацетамолу, який реалізується шляхом L-аргінін – NO. Хоча механізм анальгетичної ефективності парацетамолу залишається невстановленим, він може прямо або побічно пригнічувати центральні циклооксигенази (зокрема, ЦОГ-3). Серед основних механізмів реалізації ефектів парацетамолу деякі дослідники згадують інгібування ізоферментів циклооксигенази, взаємодію з ендогенними опіоїдними шляхами, активацію серотонінергічного бульбоспінального шляху, залучення оксиду

азоту або активацію канабіноїдних-ванілоїдних систем [14, 23].

З'являється все більше робіт про преемптивне і превентивне введення парацетамолу. Так, S. Agici та співавтори (2009) досліджували ефекти внутрішньовенного парацетамолу, який вводили перед гістеректомією. Це супроводжувалося підвищенням післяопераційної анальгезії і зниженням використання опіатів після оперативного втручання [46].

Інша група вітчизняних дослідників вводили внутрішньовенно 1000 мг парацетамол при лапароскопічних операціях за 30 хвилин до закінчення операційного втручання. Автори зробили висновок, що призначення цього препарату у вигляді монотерапії або у складі мультимодальної анальгезії забезпечило досягнення вираженого знеболюючого ефекту [23].

Крім того, внутрішньовенний парацетамол при введенні до анестезії, або до переведення в блок інтенсивної терапії може бути використаний для профілактики післяопераційної нудоти і блювоти, що пов'язано як з прямим протиблювотним впливом, так і зі зменшенням болю [32, 45].

Існує ряд наукових праць, які свідчать, що навіть єдина доза парацетамолу, яка вводилась внутрішньовенно перед оперативним втручанням у різних галузях хірургії значно покращує інтра- та післяопераційне знеболення [83, 65, 130, 142].

Таким чином, подальше вивчення і впровадження в практику внутрішньовенної форми парацетамолу є логічним і виправданим кроком з точки зору мультимодальних підходів до анальгезії у доказовій медицині.

Нестероїдні протизапальні препарати (НПЗП) є одними з найбільш широко використовуваних анальгетиків. Застосування НПЗП обґрунтовано з точки зору патогенезу гострого болю, оскільки хірургічне втручання завжди супроводжується запальною реакцією. Медіатори запалення (брадикінін, простагландини, серотонін, субстанція р, гістамін та ін.) активують больові рецептори (ноцицептори). В основі антиноцицептивного та протизапального ефектів НПЗП лежить їх здатністьі гальмувати у місцях запалення активність ЦОГ-1 та ЦОГ-2, які беруть участь у біосинтезі ПГ і тромбоксану [149, 50].

Крім того, НПЗП впливають на експресію різних генів ЦОГ-незалежним способом, що забезпечує їх різні фармакологічні ефекти [48]. НПЗП можуть взаємодіяти з транскрипційними факторами і впливати на продукцію цитокінів [91, 159] зокрема, інгібуючи рівень прозапальних IL-6 та TNFα.

При одночасному призначенні з опіоїдними анальгетиками НПЗЗ дозволяють знизити добову дозу опіоїдів на 38-40%, а також знизити частоту ряду властивих опіоїдам побічних ефектів [26].

В той же час препарати даної групи характеризуються цілою низкою побічних ефектів, які істотно обмежують їх застосування, а саме:

- підвищена післяопераційна кровоточивість тканин, обумовлена порушеннями тромбоцитарного ланки гемостазу;
- ульцерогенна дія;
- нефротоксичність (протипоказані при кліренсі креатиніну <50 мл / хв, протипоказані при гіповолемії, а також в старечому віці, коли знижується швидкість клубочкової фільтрації);
- сприяють розвитку повторного інфаркту міокарда у пацієнтів, які раніше перенесли інфаркт, протипоказані для знеболювання після операцій аорто-коронарного шунтування [114].

Доведено, що короткочасне застосування НПЗП не підвищує ризик виникнення побічних ефектів у пацієнтів без факторів ризику [80].

Результати багатьох [94, 169] досліджень дозволяють розглядати декскетопрофен як препарат вибору в групі ненаркотичних анальгетиків.

Декскетопрофен – правообертальний S(+) енантіомер кетопрофену з центральною та периферичною дією. За рахунок виключення R-ізомеру значно знижується ризик розвитку побічних ефектів при застосуванні препарату. Декскетопрофен має пряму дію на процеси трансдукції та блокує NMDA-рецептори і при цьому модулює больовий імпульс. Висока ліпофільність декскетопрофену забезпечує проникнення через гематоенцефалічний бар'єр і здатність надавати центральну дію на рівні задніх стовпів спинного мозку. Висока інгібуюча активність декскетопрофену щодо ЦОГ-1 і ЦОГ-2 зумовлює

його виражений анальгетичний ефект, а висока протизапальна активність препарату поєднується з доброю переносимістю [163, 172].

Таким чином, НПЗП і декскетопрофен в особливості, сьогодні повинні розглядатися як ефективні компоненти схем безопіоїдної або малоопіоїдної аналгезії, що дозволяють усунути післяопераційний больовий синдром малої і середньої травматичності. Безпечність застосування НПЗП визначається адекватною оцінкою стану хворих, з урахуванням наявних протипоказань і потребує подальшого дослідження.

Дексмедетомідин, селективний агоніст α-2-адренорецепторів, сьогодні досить широко використовується в клінічній практиці в якості препарату для седації у відділеннях реанімації та інтенсивної терапії, а також як засіб першої лінії для купірування післяопераційного делірію.

Проте накопичені протягом останніх п'яти років дані дозволяють розглядати дексмедетомедін як перспективний компонент схем мультимодальної анестезії і післяопераційної аналгезії [81, 118, 172].

Аналгетичний ефект дексмедетомідину, як і седативний, обумовлений його впливом на рецептори блакитної плями, розташованої в стовбурі головного мозку. Результатом є обмеження передачі ноцицептивних імпульсів (трансмісії) через нейрони задніх рогів спинного мозку [99]. Дексмедетомідин підсилює вивільнення ацетилхоліну в спінальних інтернейронах, що веде до збільшення синтезу оксиду азоту, також залученого в механізми модуляції ноцицепції [113].

В значній кількості досліджень доведена здатність інтраопераційного введення дексмедетомідину знижувати інтенсивність післяопераційного больового синдрому, зменшувати потребу в опіоїдних анальгетиках і, відповідно, пов'язані з їх призначенням побічні ефекти. Мета-аналіз Le Bot et al. (2015), зробив висновок, що інтраопераційне використання дексмедетомідину істотно знижує післяопераційну потребу у морфіні, помірно знижує інтенсивність болю, а також зменшує частоту післяопераційної нудоти і блювоти в перші 24 години після операції [118]. Інший мета-аналіз (9 дослід-

жень, 492 пацієнта) оцінював інтенсивність болю через 1, 2, 4, 24 і 48 годин після операції у пацієнтів, яким вводився дексмедетомідин або плацебо [151]. На всіх етапах дослідження пацієнти, що отримували дексмедетомідин, мали більш низькі оцінки інтенсивності больового синдрому.

Властивості дексмедетомідину дозволяють розглядати його як перспективний компонент схем загальної анестезії. В ряді ситуацій (при багатьох лапароскопічних операціях, в хірургії морбідного ожиріння, у пацієнтів, які страждають на наркотичну залежність) включення препарату в схеми періопераційного знеболювання дозволяє реалізувати концепцію безопіоїдної анестезії, яка істотно прискорює післяопераційну реабілітацію, а також знижує ризик розвитку ряду серйозних ускладнень раннього післяопераційного періоду.

Кетамін – антагоніст NMDA-рецепторів, який продемонстрував відмінну анальгетичну активність навіть в субанестетичних дозах [82]. При введенні в низьких дозах кетамін також запобігає розвитку центральної сенситизації, гіперальгезії та резистентності до опіоїдів [64,168; 52]. Також встановлено зменшення частоти розвитку хронічного болю при периопераційному застосуванні кетаміну [67].

Антигіперальгезивний ефект малих доз кетаміну підтверджений даними доказової медицини. Зокрема, систематизований огляд 2004 року (аналіз 24 досліджень) дає однозначний висновок про зниження інтенсивності болю і потреби в опіоїдах на тлі призначення кетаміну [129]. Кокранівський огляд 2006 року включає 37 досліджень, в 27 з них був відзначений позитивний результат застосування субанестетичних доз кетаміну. В цьому ж дослідженні відзначені такі позитивні ефекти кетаміну, як зниження потреби в опіоїдних анальгетиках, зменшення частоти післяопераційної нудоти і блювоти [55].

Режим введення кетаміну є важливим аспектом профілактики вираженого післяопераційного больового синдрому. Розглянуто чимало стратегій внутрішньовенного дозування кетаміну, що включають болюсне введення препарату до і після розрізу, інтра- і післяопераційну інфузію, а також

додавання кетаміну до опіоїдів при контрольованій пацієнтом анальгезії, які продемонстрували ефективність [79, 97, 115] хоча немає безпосереднього порівняння цих методик. В багатьох проведених дослідженнях використовувалася одноразова превентивна доза кетаміну, але отримані результати були суперечливими [162, 154]. В ряді випадків введення кетаміну не забезпечувало тривалого зниження післяопераційного больового синдрому [132] або зовсім не впливало на інтенсивність болю [78, 131].

Також не визначена ідеальна субнаркотична доза кетаміну. У більшості опублікованих досліджень ефективна інтраопераційна доза болюсу варіює в діапазоні від 0,15 мг/кг до 0,5 мг/кг, інфузії – в межах 0,1-0,2 мг/кг/год. Імовірність розвитку психосенсорних ефектів збільшується при дозах понад 0,3 мг/кг, тому цю дозу можна вважати м'якою верхньою межею для болюса у пацієнтів у свідомості. В більшості досліджень використовується болюсна доза кетаміну (≈12,5 мг) під час індукції, з наступною інфузією препарату під час операції зі швидкістю 2-3 мкг/кг/хв. при цьому сумарна інтраопераційна доза кетаміну зазвичай не перевищує 50 мг, що виключає появу таких побічних ефектів препарату, як галюцинації, гіперсалівація і т.п. [28]

1.3.3 Безопіоїдна та малоопіоїдна періопераційна аналгезія/анестезія – сучасний напрямок анестезіологічного забезпечення лапароскопічної хірургії. Як вже вказувалося вище, опіоїди широко використовуються як частина збалансованої анестезії, оскільки допомагають адекватно контролювати ноцицепцію та гемодинаміку [86], але мають багато побічних ефектів, таких як пригнічення дихання, післяопераційна нудота та блювання (ПОНБ), свербіж, закреп тощо. Ці побічні ефекти подовжують перебування пацієнта в лікарні.[165]

Побічні ефекти опіоїдів не лише призводять до збільшення захворюваності пацієнтів та поганого періопераційного перебігу, але також збільшують вартість медичного обслуговування. Індукована опіоїдами депресія дихання є основною причиною смертей, пов'язаних з опіоїдами [100]. Крім того, індукована опіоїдами гіпералгезія та доклінічні дослідження, що пов'язують

активність мю-рецепторів та прогресування раку, також сприяли дискусіям щодо більш широкого впровадження безопіоїдної аналгезії (БОА) [44, 119, 153].

Встановлено, що застосування БОА з використанням нестероїдних протизапальних препаратів, дексаметазону, лідокаїну та кетаміну або зменшує, або уникає інтраопераційного та післяопераційного вживання опіоїдів у пацієнток після лапароскопічних гінекологічних операцій [102]. Дексмедетомідин також показав адекватне знеболення у пацієнтів, які перенесли лапароскопічну операцію [158].

Останнім часом ентузіазм щодо переваг БОА виправданий багатьма рандомізованими дослідженнями [110, 61, 2, 117], що дають вагомі докази адекватної післяопераційної аналгезії у порівнянні з методами анестезії на основі опіоїдів. Але є ще багато проблем, які ще потрібно вирішити в цьому питанні [19, 101).

Перш за все – плутанина з точним визначенням безопіоїдної анестезії. Незважаючи на те, що ця термінологія досить широко використовується, недавній метааналіз J. Frauenknecht та співавт. (2019) виявив, що 15 з 23 досліджень, що порівнюють БОА та наркоз на основі опіоїдів, насправді використовували парентеральні опіоїди у післяопераційному періоді [90]. Тому більшість сучасних доказів підтверджують використання методів мінімізації опіоїдів, а не повної відмови від їх застосування. Мультимодальний підхід є частиною методу, що допомагає мінімізувати використання опіоїдів у периопераційному періоді, однак обмеженість досліджень щодо ідеальної комбінації неопіоїдних допоміжних речовин, їх відповідних доз та окремих побічних ефектів створюють додаткові виклики, щодо повної відмови від застосування опіоїдів, незважаючи на наявний ентузіазм у сучасній анестезіологічній практиці.

Другий аргумент проти повної відмови від опіоїдів ґрунтується на доказах того, що пов'язані з опіоїдами побічні ефекти препарату та індукована опіоїдами депресія дихання залежать від дози, а отже, ризик може бути

пом'якшений шляхом кращого розуміння фармакології опіоїдів та ретельного титрування дози разом із методами введення опіоїдів у кожного окремого пацієнта [100, 121, 164], а також шляхом мінімізації або уникнення одночасного використання інших седативних засобів у пацієнтів з високим ризиком. Таким чином, незважаючи на збільшення застосування різних комбінацій неопіоїдних препаратів, раціональне використання опіоїдів все ще відіграє важливу роль у лікуванні болю.

Третій аргумент це наявність суперечливих даних щодо ролі опіоїдів у прогресуванні та рецидиві раку в деяких останніх клінічних дослідженнях [77, 84, 141]. В даний час немає доказів 1 рівня, які б пов'язували періопераційне використання опіоїдів для оптимального лікування болю з підвищеним ризиком прогресування та рецидиву раку.

І нарешті, дискусійним є питання про те, що раціональне призначення опіоїдів під час перебування в лікарні посилює залежність від опіоїдів після виписки. Насправді, головним фактором, що сприяє епідемії опіоїдів, є надмірне призначення опіоїдів після виписки з лікарні [161, 108]. І зведення до мінімуму періопераційного призначення опіоїдів по-справжньому не вплинуло на практику лікарів амбулаторної ланки. Нещодавнє дослідження D. Brandal та співавт. (2017), що порівнювало призначення опіоїдів до та після застосування мультимодальних методів, що не містять опіоїдів, на основі ERAS, не виявило різниці в обох групах щодо призначення пацієнтам опіоїдів після виписки із стаціонару [62]. За рекомендаціями групи PROSPECT 2018 року якщо знеболення після лапароскопічної гістеректомії на основі безопіоїдних мультимодальних методів є недостатнім для пацієнтки, необхідно застосовувати слабкі опіоїдні анальгетики у якості терапії «порятунку» [122].

Таким чином, все викладене вище, вказує на існуючі розбіжності у виборі та підходу до тактики застосування стратегії малоопіоїдної або безопіоїдної анестезії/аналгезії при лапросокорічній гістереетомії і потребує подальшого більш глибокого вивчення.

Резюме. Аналіз доступної літератури показав, що анестезіологічне забез-

печення лапароскопічних операцій має свої особливості у порівнянні з анестезією при відкритих операціях на органах черевної порожнини. Інтенсивність болю в першу і другу добу після втручань даного типу може перевищувати аналогічний показник при відкритих операціях, що істотно заважає ранній післяопераційній реабілітації пацієнток. Широке використання принципів прискореної реабілітації пацієнтів в лапароскопічної хірургії (fast-track або ERAS) не передбачає періопераційного застосування високих доз опіоїдних анальгетиків, а також продовженої епідуральної аналгезії. Перспективними представляються схеми малопіоїдної або безопіоідної анестезії/аналгезії, основу яких складають такі препарати, як парацетамол та НПЗП, дексмедетомідін, кетамін в субанестетичних дозах, лідокаїн (внутрішньовенна інфузія), дексаметазон і габапентин. Доцільна інфільтрація м'яких тканин в місцях установки ендоскопічних портів місцевими анестетиками тривалої дії.

Незважаючи на вивчення оптимальних планів лікування післяопераційного болю, сьогодні майже відсутні дані про довгострокові результати застосування різних аналгетичних стратегій у пацієнток після лапароскопічної гістеректомії. У майбутніх дослідженнях необхідно зосередити увагу не лише на оптимальних комбінаціях ліків, технік та способу введення, але також на конкретних типах процедур, які максимально вигідні при застосуванні цих методів. Кінцевою метою може бути адаптація індивідуальних аналгетичних стратегій на основі ретельного вивчення їх впливу на гомеостаз пацієнток, оцінки можливих ризиків і побічних ефектів для подальшої оптимізації анестезіологічної тактики при лапароскопічній гістеректомії.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Характеристика пацієнтів

Представлена робота є проспективним відкритим рандомізованим клініко- лабораторним дослідженням спрямованим на вивчення змін параметрів гомеостазу пацієнток у периопераційному періоді при лапароскопічній гістеректомії в залежності від різних варіантів анестезіологічного забезпечення.

Представлені в роботі дослідження виконані на базі КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» (КМЦРПМ) (Директор – член-кор. НАМН України, професор Камінський В.В.) та на базі ТОВ «Citi Doctor» (Директор – Реонов В.О.) впродовж 2017-2020 рр. з дотриманням основних біотичних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участі людини, Настанови з клінічних досліджень МОЗ України «Лікарські засоби. Належна клінічна практика СТ-Н МОЗУ 42-7.0:2008», а також наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009р "Про затвердження Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і Типового положення про комісії з питань етики" із відповідними змінами та доповненнями згідно наказу МОЗ України від 01.10.2015 № 639 «Про внесення змін до Порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань», зареєстрованого в Міністерстві юстиції України 08 грудня 2015 р. за № 520/27965. Протокол дослідження затверджено на засіданні комісії з питань біомедичної етики Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика (протокол № 10 від 20.11.2017).

Дизайн дослідження.

За період дослідження обстежено 104 пацієнтки, які перебували на стаціонарному лікуванні в КМЦРПМ та ТОВ «Citi Doctor».

Критерії включення в дослідження:

- вік від 35 до 65 років;
- проведення планового оперативного втручання лапароскопічним методом в умовах інгаляційної анестезії севофлураном з ШВЛ;
- компенсована екстрагенітальна патологія (фізичний стан пацієнток, що відповідав I-II класу за ASA);
- інформована згода пацієнтки на участь у дослідженні.

Критерії виключення з дослідження:

- декомпенсована екстрагенітальна патологія;
- цукровий діабет;
- гіпертиреоз;
- психічні захворювання;
- медикаментозна алергія;
- конверсія оперативного втручання;
- попередні лапаротомічні операції;
- відмова пацієнтки брати участь в дослідженні на будь-якому з етапів.

Дві пацієнтки були виключені із дослідження, в зв'язку із конверсією хірургічного втручання і розвитком медикаментозної алергічної реакції.

Таким чином, досліджувана вибірка склала 102 пацієнтки.

В залежності від варіанту застосованої анестезії всі пацієнтки були розподілені на три групи (рис. 2.1).

Середній вік обстежених пацієнток становив 47,4±11,8 (36-64) років. Індекс маси тіла дорівнював 25,2±6,3 кг/м^2. Клінічна характеристика, демографічні дані та розподіл пацієнток за методом знеболювання наведені у таблиці 2.1.

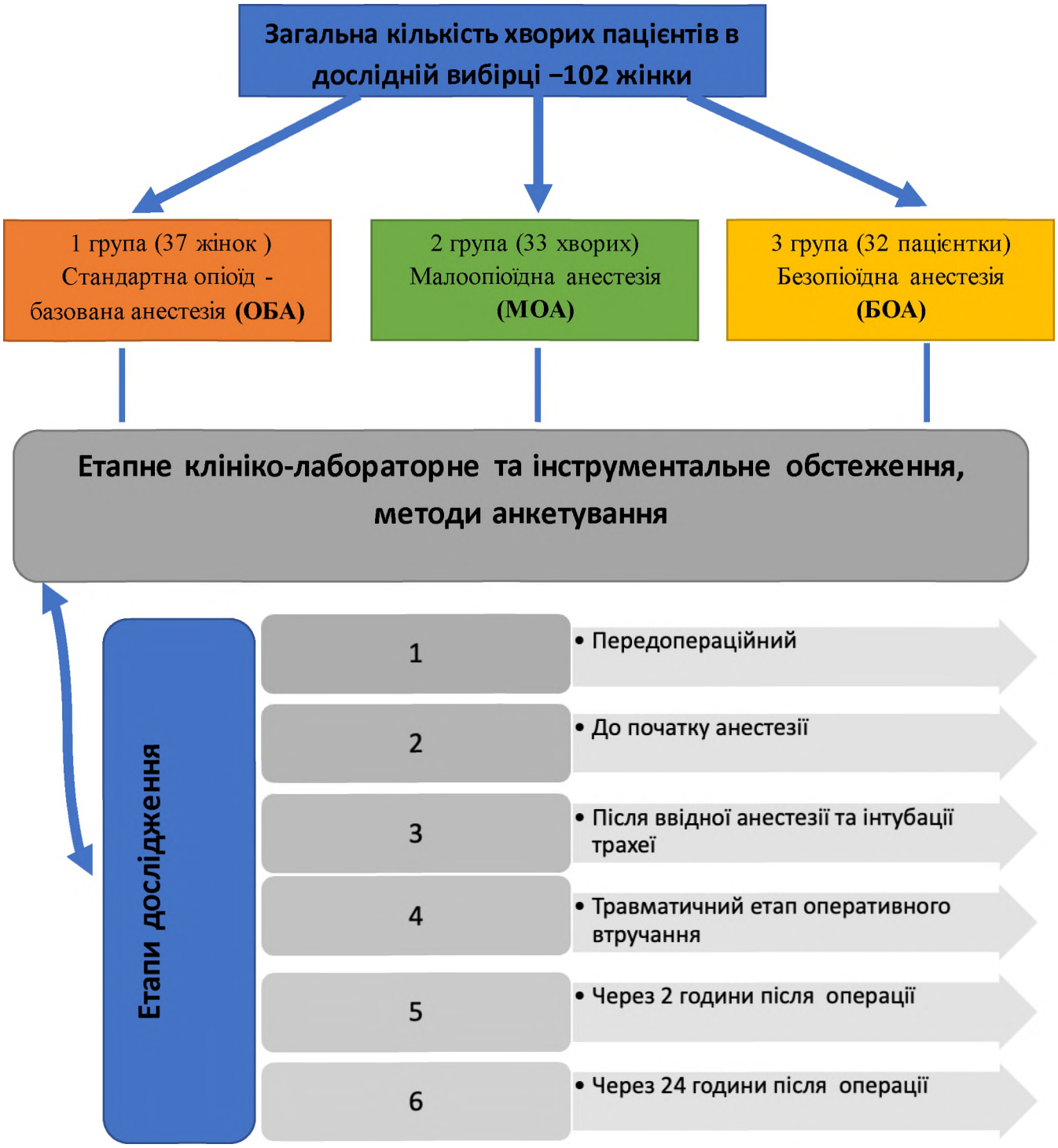

Рисунок 2.1. Дизайн та етапи дослідження

Різниці у росто-вагових і вікових показниках у пацієнток всіх груп виявлено не було (табл. 2.1), що дозволило розглядати групи з різними методами знеболювання, як статистично однорідні.

Таблиця 2.1

Демографічні і антропометричні показники в групах дослідження, M±SD

Група / Показник	ОБА (n=37)	МОА (n=33)	БОА (n=32)	p
Вік, роки	47,4±11,3	46,6±9,4	47,6±8,9	0,921
Зріст, см	164,5±6,4	164,4±8,1	165,8±4,8	0,932
Вага, кг	70,2±13,2	69,3±9,8	71,7±14,3	0,956
ІМТ кг/м^2	25,4±4,7	24,9±3,8	25,5±6,5	0,896

Всім хворим було виконано лапароскопічну гістеректомію в зв'язку із лейоміомою матки (81 пацієнтка (82,5%)) та онкопатологією різної локалізації: Ca coli uteri – 13 (13,3%), Ca corporis uteri – 6 (6,1%) та Ca ovarii – 3 (3,1%).

Для оцінки стану хворого перед хірургічним втручанням використовували фізикальні методи дослідження і шкалу ASA (Додаток А).

За класифікацією фізичного стану пацієнтів Американського товариства анестезіологів (ASA physical status classification system) до I класу було віднесено 14,3% (n=14) пацієнток, а до II класу – 89,7% (n= 88) жінок (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Фізичний стан пацієнтів в групах дослідження за ASA, n (%)

Група / Показник	ОБА (n=37)	МОА (n=33)	БОА (n=32)	p
I клас	6 (16,2%)	4 (12,1%)	4 (12,5%)	0,782
II клас	31 (83,8%)	29 (87,9%)	28 (87,5%)	0,721

При оцінці соматичного статусу жінок відмічено наявність екстрагенітальної патології у 75 (76,5%) пацієнток (табл. 2.2) з необтяженим перебігом. Найбільш часто (40,9% пацієнток) зустрічалася анемія різного ступеню, нейроциркуляторна дистонія – 23,6% жінок та гіпертонічна хвороба I та II ст. (22,4% хворих). У частини жінок спостерігалося сполучення двох і більше

соматичних захворювань.

Тривалість операції, анестезії і об'єм крововтрати були однаковими у досліджуваних групах (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Показники хірургічного втручання пацієнтів в групах дослідження, M±SD

Група / Показник	ОБА (n=37)	МОА (n=33)	БОА (n=32)	p
Тривалість операції, хв	89,4±28,5	95,7±29,3	93,4±28,4	0,788
Тривалість анестезії, хв	92,8±28,9	105,4±29,1	107,3±34,8	0,261
Об'єм крововтрати, мл	92,7±18,2	99,9±26,8	96,7±23,9	0,664

Таким чином, все вище наведене вказує, що пацієнтки які були включені у різні групи дослідження по основним ознакам (вік, росто-ваговим показникам, характер екстрагенітальної та гінекологічної патології, тривалість та перебіг оперативного втручання тощо) не мали суттєвих відмінностей, тобто статистично були однорідними і були аналогічні відомостям що є в доступній літературі, тому отримані в результаті дослідження дані можуть з певною вірогідністю інтерпретуватися на популяцію в цілому.

2.2 Анестезіологічне забезпечення в групах дослідження

Всім пацієнткам проводилася стандартна передопераційна підготовка, яка включала профілактику тромбоемболічних ускладнень (компресійні панчохи + низькомолекулярні гепарини за 10-12 годин до операції) та раньової інфекції (цефтриаксон 2,0 внутрішньовенно за 30 хв до операції). Всі оперативні втручання були виконані в умовах загальної анестезії з штучною вентиляцією легень (ШВЛ) та інгаляцією севофлурану 2,0-2,5 об%. Всім хворим за 10 хв до операції вводився декскетопрофен 50 мг внутрішньовенно. Для індукції в анестезію застосовували пропофол 1,5 мг/кг до досягнення значень біспектрального індексу (BIS) від 45 до 60 од. Інтубацію трахеї

виконували після болюсного введення атракурія безилату – 0,3 мг/кг. ШВЛ проводили в режимі управління за об'ємом киснево-повітряною з сумішшю з дихальним об'ємом 6-8 мл/кг. Корекцію параметрів вентиляції здійснювали за даними капнометрії для підтримання нормовентиляції з цільовим рівнем парціального тиску вуглекислого газу на видиху ($P_{ET}CO_2$) 30-35 мм рт. ст. Підтримання анестезії забезпечувалось інгаляцією севофлурану 2,0-2,5 об% під контролем BIS від 45 до 60 од. За необхідності нейром'язовий блок підтримували додатковим введенням введенням атракурія безилату – 0,15-0,3 мг/кг.

Інтраабдомінальний тиск на всіх етапах операції підтримувався в межах 12-15 мм рт. ст.

Інфузійну терапію під час операції проводили збалансованими кристалоїдними розчинами із розрахунку 4-5 мл/кг/год. Ускладнень під час операції та анестезії не зареєстровано.

Після завершення операції пацієнток переводили до палати інтенсивної терапії (ПІТ). Післяопераційне знеболювання в усіх групах здійснювалося плановим внутрішньовенним введенням декскетопрофену 50 мг у поєднанні із парацетамолом 1000 мг кожні 8 годин. При виникненні болю середньої та високої інтенсивності додатково (за потребою) вводився морфін 10 мг внутрішньом'язево прі ВАШ більше 6 балів.

Як вже було вказано вище, в залежності від застосованих варіантів анестезії всі пацієнтки були розподілені на три групи.

***Протокол анестезії в I (контрольній) групі опіоїд-базованої анестезії (ОБА)*:** декскетопрофен 50 мг в/в за 10 хвилин до операції, індукція – фентаніл – 2 мкг/кг + пропофол – 1,5 мг/кг + атракурія безилат – 0,3 мг/кг, з подальшою інтубацією трахеї та ШВЛ. Анестезію підтримували інгаляцією севофлурану 2,0 – 2,5 об.% та інфузією фентанілу 3-5 мкг/кг/год інтраопераційно.

Протокол анестезії в групі малоопіоїдної анестезії (МОА) (II група): декскетопрофен 50 мг в / в, індукція – фентаніл – 2 мкг/кг + пропофол – 1,5 мг/кг + атракурія безилат – 0,3 мг/кг + кетамін 12,5 мг + лідокаїн 1,0 мг/кг, потім виконувалася інтубація трахеї та ШВЛ в режимі нормовентиляції.

Анестезію підтримували інгаляцією севофлюрану 2,0-2,5 об.% та інфузією лідокаїну 1,0 мг/кг/год і фентанілу 1,5-2,0 мкг/кг/год. За 15 хв до закінчення операції внутрішньовенно вводили парацетамол – 1000 мг.

Протокол анестезії в групі безопіодної анестезії (БОА) (III група): габапентин 600 мг за 2 години до операції; декскетопрофен 50 мг в / в + нефопам 20 мг в/м за 10 хвилин до операції + лідокаїн 1,0 мг/кг + дексмедетомідин 1,0 мкг/кг + дексаметазон – 8 мг. Індукція – пропофол – 1,5 мг/кг + атракурія безилат – 0,3 мг/кг + кетамін 12,5 мг, з наступною інтубацією трахеї та ШВЛ з дихальним об'ємом 6-8 мл / кг, частоту вентиляції регулювали для підтримання $PetCO_2$ 30-35 мм рт.ст. Анестезію підтримували вдиханням севофлурану 2,0-2,5 об.% та інфузією кетаміну 0,5 мг/кг/год, лідокаїну 1,0 мг/кг/год і дексмедетомідину 0,6 мкг/кг/год. За 15 хв до закінчення операції внутрішньовенно вводили парацетамол – 1000 мг.

2.3 Методи дослідження

Вплив різних методів знеболювання на інтегральні показники окремих систем життєзабезпечення і загального функціонального стану організму пацієнтки досліджувався при постійному клінічному спостереженні протягом усього часу перебування в стаціонарі. Дослідження показників центральної та периферичної гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму, вмісту стрес-гормонів проводили на 6 етапах: 1 етап – напередодні операції у стані спокою, який розглядався як варіант норми у цієї категорії хворих; 2 – до початку операції на операційному столі; 3 – після індукції та інтубації трахеї; 4 – травматичний етап оперативного втручання (гістеректомія); 5 – через 2 години після операції; 6 – через 24 години після операції.

Були використані методи кількісної та якісної оцінки впливу різних методик анестезіологічного забезпечення. Порівнювали такі характеристики, як швидкість пробудження, рівень післяопераційного болю в стані спокою та при рухах, частоту ускладнень анестезії і застосування опіоїдів (нудоти,

блювання, свербіння шкіри, незадоволеності пацієнтки якістю знеболювання тощо), час до першого введення опіоїду та його кількість. Реєструвалися тривалість загальної анестезії та оперативного втручання, доза анестетиків та анальгетиків. Всім пацієнткам було проведено загально-клінічне та біохімічне обстеження, яке включало загальний аналіз крові та сечі, оцінку системи коагуляції та біохімічних показників за уніфікованими методиками [11, 21].

2.3.1 Дослідження системи кровообігу Для оцінки показників гемодинаміки використовувався кардіо-реанімаційний монітор "Utas UM – 300" (Україна), що дає безпосередньо інформацію в цифровому виді про ЧСС, сАТ, дАТ, САТ, SpO_2, t^o тіла, ЧД, $etCO_2$ та реєструє ЕКГ. Окрім того, даний апарат має вбудовану систему автоматизованого аналізу ритму серця пацієнта за допомогою методу варіабельності серцевого ритму (ВСР), що дозволяло оцінювати вегетативний гомеостаз у пацієнток досліджуваних груп. За рекомендаціями Н.І. Яблучанського та співав. (1993) [42] та робочої групи Європейської Спілки Кардіологів і Північно-Американської Спілки Стимуляції й Електрофізіології [104] реєстрація ВСР проводилася у горизонтальному положенні пацієнтки впродовж мінімум 5 хв. При аналізі короткочасних записів перевага віддавалася методиці спектрального аналізу ВСР, що дозволяло спостерігати за станом вегетативної нервової системи та судити про ефективність стрес-протекції застосовуваного метода знеболення [22].

Під час аналізу ВСР враховували наступні показники, а саме:

- Потужність наднизькочастотної складової спектру (VLF) у $мс^2$, що відображає стан гуморально-метаболічної регуляції та терморегуляції і пов'язана з церебральними ерготропними впливами [31]. При рівні VLF менше 700 $мс^2$ – низький рівень, 700-1300 $мс^2$ – помірний рівень, більше 1300 $мс^2$ – високий рівень гормональної модуляції регуляторних механізмів.
- Потужність низькочастотної складової спектру (LF) у $мс^2$ – відображає стан симпатичної регуляції ритму серця [124]. Інтерпретація показників: менше 300 мс2 – низький рівень, 300-700 $мс^2$ – помірний рівень, більше 700 мс2 – високий рівень мобілізуючого потенціалу симпато-адреналової

системи.

- Потужність високочастотної складової спектру (HF) у $мс^2$ – відображає стан парасимпатичної регуляції ритму серця [145]. Норми: менше 300 $мс^2$ – низький рівень, 300-700 $мс^2$ – помірний рівень, більше 700 $мс^2$ – високий рівень відновного потенціалу парасимпатичного відділу ВНС.
- Відношення потужностей низькочастотної та високочастотної складових спектру – індекс ваго-симпатичної взаємодії (LF/HF), що відображає перевагу симпатичного або парасимпатичного відділів нервової системі у регуляції серцевого ритму. Норма – 1,5-2,0.

Окрім того, паралельно проводилася пульсоксиметрія, що дозволяло визначати SpO_2 (%) оптичним методом та аналізувати форму фото-плетизмографічної хвилі і визначати наступні параметри: T – тривалість серцевого циклу (мс), S – тривалість систоли (мс); D – тривалість діастоли (мс); період швидкого кровонаповнення (мс), період повільного кро-вонаповнення (мс) та період венозного відтоку (мс).

Всі отримані дані виводилися візуально на екран монітору та за допомогою роз'єму RS232 вводилися у ноутбук у реальному режимі часу. Для проведення додаткового аналізу ВСР використовувалося програмне забезпечення MonMetr V3.6 (Україна) (рис. 2.2). Всі отримані дані заносилися в базу даних.

Завдяки проведенню фазового аналізу серцевого циклу за допомогою монітору "Utas ЮМ – 300" (Україна), ми мали можливість визначення УОС за формулою Р.О. Ткаченко (2007) [35]:

$$\textbf{УОС} = \frac{\mathbf{k \cdot (АТс - АТд) \cdot S \cdot T}}{\mathbf{D}}, \qquad (2.1)$$

де: **k** – коефіцієнт перерахунку (для жінок до 40 років він дорівнює 4,85, а після 40 років – 4,18); **АТс** – рівень систолічного артеріального тиску (мм рт. ст); **АТд** – рівень діастолічного артеріального тиску (мм рт. ст); **S** – тривалість систоли (с); **D** – тривалість діастоли (с); **T** – тривалість серцевого циклу (с).

UNET 1000 – Моніторинг

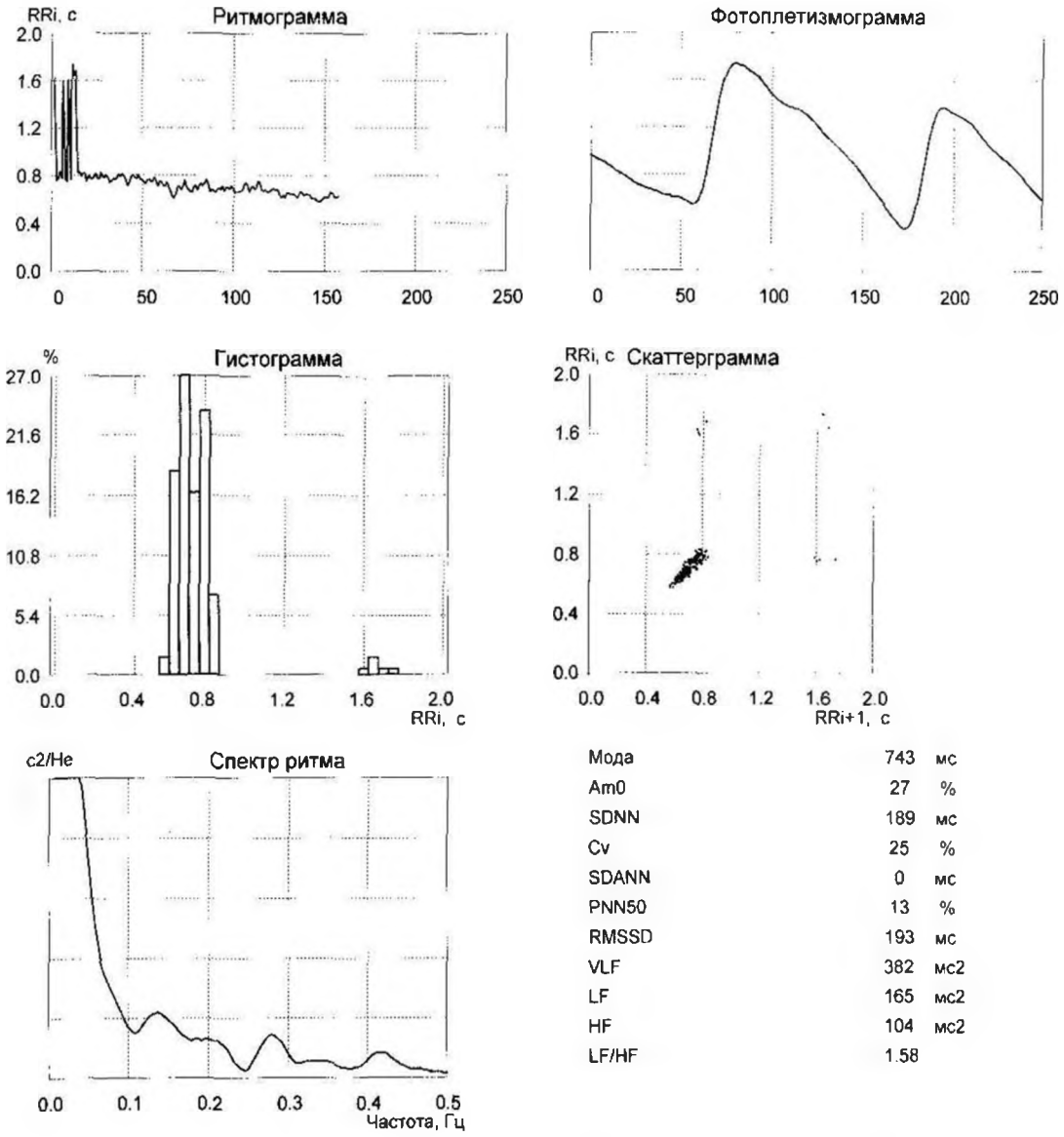

Рисунок 2.2. ВСР та плетизмограма пацієнтки Б.

Подальший розрахунок гемодинамічних показників проводився по класичних формулах [17]:

$$\mathbf{ХОС = УОС \cdot ЧСС} \quad (2.2)$$

$$\mathbf{CI = ХОС : ППТ} \quad (2.3)$$

де: ППТ – площа поверхні тіла пацієнтки ($м^2$), що визначалася за формулою Дю Буа: $$ППТ = М^{0,423} \cdot Р^{0,725} \cdot 0,007184, \quad (2.4)$$

де: М – маса тіла (кг), Р – ріст пацієнтки (см).

ЗПОС (дин/см·$с^{-5}$) розраховували за формулою Пуазейля:

$$ЗПОС = САТ \cdot 1333 \cdot 60 : ХОС \quad (2.5)$$

В залежності від отриманих результатів ми визначали наступні типи кровообігу: еудинамічний тип – якщо СІ у межах 2,5 – 4,5 л/(хв.·$м^2$) та ЗПОС дорівнюється – 900 – 2500 дин/с·$см^{-5}$; гіпердинамічний тип – якщо СІ більше 4,5 л/(хв.·$м^2$) та ЗПОС менше 900 дин/с·$см^{-5}$; гіподинамічний – якщо СІ менше 2,5 л/(хв.·$м^2$) та ЗПОС більше 2500 дин/с·$см^{-5}$ [18].

2.3.2 Інструментальні та лабораторні методи дослідження. Для зниження ризику незапланованого відновлення свідомості під час загальної анестезії здійснювали оцінку глибини анестезії [69] за допомогою реєстрації біспектрального індексу (монітор «BIS^X Module», BIS™ Covidient, США) з утриманням його в межах 40-60, що забезпечує адекватний гіпнотичний ефект під час анестезії.

Для оцінки вираженості запального процесу та імунних реакцій, що супроводжують хірургічну травму, ми також визначали кількість лейкоцитів, гранулоцитів, лімфоцитів та лейкоцитарний індекс інтоксикації (ЛІІ). ЛІІ – показник, що характеризує ступінь ендогенної інтоксикації та гостроту запалення, який розраховували за формулою Я. Я. Кальф-Каліфа (1941) [10]:

$$ЛІІ = \frac{(4Мієл + 3Ю + 2П + С) \times (ПК + 1)}{(Лф + М) \times (Е + 1)}, \quad (2.6)$$

Де: Мієл – мієлоцити, Ю – юні (метамієлоцити), П – паличкоядерні нейтрофіли, С – сегментоядерні нейтрофіли, ПК – плазматичні клітини, Лф – лімфоцити, М – моноцити, Е – еозинофіли.

В нормі ЛІІ складає 0,3-1,5.

Також у периопераційному періоді вивчали динаміку циркулюючих цитокінів (IL-6, IL-10) та їх співвідношення, як маркерів системної запальної

та протизапальної відповіді. Рівень цитокінів у сироватці крові визначали методом імуноферментного аналізу (ELISA) на автоматичному імуноферментному аналізаторі «Лазурит» (Dynex Technologies Inc., США) з використанням стандартних наборів реагентів (Human IL-6, Human IL-10, Bender MedSystems GmbH, Австрія) відповідно до інструкції виробника.

Стан гормонального гомеостазу і стрес-відповіді на хірургічну травму і біль вивчався шляхом визначення концентрації кортизолу у плазмі крові жінок імуноферментним методом із застосуванням стандартних наборів (Cortisol ELISA, DRG, Німеччина) та рівня адреналіну у сироватці крові методом високоефективної рідинної хроматографії з електрохімічним детектором. Також у динаміці було обстежено рівень вмісту глюкози у крові роділь, як показника впливу периопераційного стресу [43] з використанням глюкометру Finetest Auto-coding Premium (П. Корея).

2.3.3 Оцінка ефективності анестезії та післяопераційної аналгезії. Для контролю глибини аналгетичного ефекту у післяопераційному періоді різних методів анестезіологічного забезпечення застосовували візуальну аналогову шкалу (ВАШ) [8]. Для цього використовували лінійку, на одній стороні якої була нанесена шкала з діленнями від 0 до 10 см (100 мм). Нуль на шкалі відповідав повній відсутності болю, а 10 – максимальній інтенсивності болю (нестерпний біль). Пацієнтки самостійно відмічали інтенсивність больових відчуттів на певних етапах дослідження: через 1; 2; 12 та 24 години після операції. Окрім того, жінкам пропонувалося оцінити силу больових відчуттів за модифікованою шкалою Scott за наступними дескрипторами: «біль відсутній», «слабкий біль», «помірний», «сильний», «дуже сильний» та «нестерпний» (табл. 2.4)

Таблиця 2.4

Модифікована шкала болю [152]

Бали	Інтерпретація
0	Болю немає

1	Відсутність болю у спокої, слабкий біль при кашлі і рухах, що не обмежує активність пацієнта
2-3	Слабкий біль у спокої, помірний біль при кашлі та рухах, що обмежує активність пацієнта
4-5	Помірний біль у спокої, сильний біль при кашлі та рухах (пальпації), що обмежує активність пацієнта і можливість ефективного відкашлювання
6-7	Сильний біль у спокої, при кашлі та рухах, що істотно обмежує активність пацієнта і можливість ефективного відкашлювання
8-9	Дуже сильний біль у спокої, сильний біль при кашлі та рухах, що різко обмежує активність пацієнта та виключає можливість ефективного відкашлювання
10	Нестерпний, непереборний біль

Основною метою післяопераційного знеболення було досягнення рівня післяопераційного больового синдрому меншим за 3 бали у спокої та 4 бали – при рухах і кашлі. Також реєстрували час до першого введення опіоїду (морфіну) та частоту побічних ефектів (нудота, блювання, седація, галюцинації, пригнічення дихання тощо).

Для оцінки перебігу відновного періоду також фіксували тривалість післянаркозної ШВЛ та час від завершення операції до екстубації трахеї.

Визначення якості життя є частиною оцінки результатів застосування тих чи інших методів лікування, в тому числі і оперативного. Низький показник якості життя може свідчити про низький рівень задоволеності пацієнтів оперативним втручанням, анестезією та перебігом післяопераційного періоду. [71] Відгуки та задоволеність пацієнтів щодо загальної анестезії досліджувалися за допомогою анкети, яка пропонувалася пацієнткам перед випискою з лікарні (Додаток Б) в якій пропонувалося оцінити якість надання медичної допомогою під час перебування у стаціонарі, і, в тому числі, якість проведеної анестезії та перебіг післяопераційного періоду. Оцінювання проводилося за 5-ти бальною шкалою за наступними дескрипторами: 1 – «дуже погано», 2 – «незадовільно», 3 – «задовільно», 4 – «добре» і 5 – «відмінно». Дані показники в подальшому враховувалися в комплексній оцінці якості проведеної анестезії і перебігу периопераційного перебігу.

2.4 Архівація, статистична обробка та представлення результатів

Для статистичної обробки матеріалів дослідження використовували методи описової та аналітичної біостатистики. Перевірка нормальності розподілу кількісних ознак проводилася за критеріями Шапіро-Уілка, Колмогорова-Смірнова та Лілліефорса, перевірка гіпотези про рівність дисперсій за тестом Левена, критерієм Фішера.

Для збору та подальшої обробки результатів досліджень була побудована база даних у форматі Microsoft Excel (Microsoft Office 2KB4Y-6H9DB-BM47K-749PV-PG3KT), яка включала розділи від демографічних даних до результатів моніторингу і клінічного спостереження. З урахуванням відсутності апріорної інформації про вид розподілу значень показників, що вивчалися у вибірках, вважали доцільним використовувати для їх обробки як параметричні, так і непараметричні статистичні критерії. Було використано програмне забезпечення Statistica for Windows 6.1 (AGAR909E415822FA) (Statsoft Inc., США) [30]. Усі дані, розподіл яких наближався до нормального, представлені як середнє арифметичне (M) та стандартне відхилення (SD), інші дані – як M та 95% довірчий інтервал (95% ДІ) [3, 134].

Множинні порівняння проводили за параметричним (ANOVA) і непараметричним (Краскела-Уолліса) дисперсійним аналізом з використанням поправки Холма-Бонферроні до рівня значимості (p) при парних порівняннях з нормативними показниками. Для оцінки розходжень у порівнюваних групах, а також у групі між етапами застосовували дисперсійний аналіз (ANOVA) та критерій – У-Mann-Whitney.

Розходження якісних показників оцінювали за допомогою критерію Пірсона χ^2 (ксі-квадрат) та критерію Фішера при малих статистичних вибірках.

Розходження між параметрами вважали істотними при p менше 0,05 ($p<0,05$). Відміни ймовірністю більше 5% ($p>0,05$) з метою спрощення в табли-

цях та у тексті не вказували.

РОЗДІЛ 3
ВПЛИВ СТАНДАРТНОЇ ОПІОЇД-БАЗОВАНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА ПАРАМЕТРИ ГОМЕОСТАЗУ ТА ПЕРЕБІГ РАННЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ

Для вивчення впливу стандартної анестезії на основі опіоїдів у якості контролю були вивчені зміни показників гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму, стрес-відповідь організму жінки та проведено оцінювання періопераційного больового синдрому і відгуків хворих щодо задоволеності проведеною анестезією. Нами було обстежено 37 пацієнток (І – контрольна група), яким проводилася стандартна інгаляційна анестезія севофлураном з ШВЛ, де у якості базового анальгетика використовували фентаніл (див. розділ 2).

3.1 Зміни параметрів гемодинаміки під час стандартної анестезії на основі фентанілу

Безпосередньо до гемодинамічних змін при лапароскопічних операціях в гінекології, як правило, відносять зміни, які виникають внаслідок комбінованих ефектів підвищення внутрішньочеревного тиску при створенні пневомеритонеуму (ППТ), положення пацієнтки, абсорбції CO_2, а також різних варіантів анестезії, що і було вивчено в нашому дослідженні. Відомо, що багато закордонних дослідників [125, 137] акцентує увагу на тому, що після створення ППТ відбувається негайне збільшення активності реніну та підвищення рівнів вазопресину, норадреналіну і адреналіну в плазмі крові. Однак враховуючи, що у всіх досліджуваних групах була однакова методика проведення оперативного втручання, в тому числі, і накладання ППТ, виявлені зміни гемодинаміки ми пов'язували саме з методами проведення анестезії. Виходячи з того, що стан серцево-судинної системи, а саме показники системної та центральної гемодинаміки виступають основними показниками, що відбивають ефективність тих, чи інших методів анестезії і реакцію організму на операційний стрес, ми проаналізували зміни параметрів гемодинаміки у периопераційному періоді (табл. 3.1 та 3.2).

Таблиця 3.1

Зміни показників системної гемодинаміки на етапах дослідження у пацієнток 1 (контрольної) групи, M±SD

Етап дослідження	Показник			
	Систолічний АТ, мм рт. ст.	Діастолічний АТ, мм. рт. ст.	САТ, мм рт. ст.	ЧСС, уд./хв
1 – Передопераційний	123,0 ±12,1	75,0±7,7	90,2±7,9	75,2±8,9
2 – До початку анестезії	131,5±15,0*	88,9±8,3*	101,6±11,3*	87,1±9,1*
3 – Після індукції та інтубації трахеї	129,8±11,3*	84,1±10,0*	100,8±12,6	88,3±9,6*
4 – Травматичний етап оперативного втручання	139,6±13,5*#	89,1±10,4*#	106,2±11,4*#	80,6±9,2#
5 – 2 години після операції	122,4±17,1#†	75,6±14,6#†	90,9±13,9#	80,4±15,6
6 – 24 години після операції	118,2 ±12,3†	72, 5±9,1†	87,1±9,7†	77,1±10,5

Примітка. * – p<0,05 порівняно з 1 етапом; † – p<0,05 порівняно з 2 етапом; # – p<0,05 порівняно з попереднім етапом.

Таблиця 3.2

Зміни показників центральної гемодинаміки на етапах дослідження у пацієнток 1 (контрольної) групи, M±SD

Етап дослідження	Показник			
	УОС, мл	ХОС, л/хв	СІ, л/хв/м^2	ЗПОС, дин×с×см$^{-5}$
1 – Передопераційний	72,8±6,8	5,6±0,7	3,2±0,3	1278,5±156,2
2 – До початку анестезії	74,6±7,1	6,3±0,7*	3,6±0,5*	1304,2±166,8
3 – Після індукції та інтубації трахеї	72,8±5,7	6,1±0,6	3,4±0,4	1201,0±172,8†
4 – Травматичний етап оперативного втручання	68,4±3,8†#	4,9±0,7*†#	2,9±0,4*†#	1771,7±192,0*†#
5 – 2 години після операції	72,3±5,2	5,1±0,7†	3,0±0,5†	1357,5±207,9 #
6 – 24 години після операції	72,7±6,4	5,4±0,6†	3,2±0,4†	1277,6±148,5

Примітки. * – p<0,05 порівняно з 1 етапом; † – p<0,05 порівняно з 2 етапом # – p<0,05 порівняно з попереднім етапом;

Аналіз показників системної та центральної гемодинаміки встановив, що при надходженні до операційної відбувалося достовірне підвищення АТс на 6,9% (p<0,05), АТд – на 18,5% (p=0,027), САТ – на 12,6% (p<0,001) та ЧСС – на 15,8% (p<0,001) порівняно з 1 етапом дослідження, що, скоріш за все, було зумовлено хвилюванням пацієнток перед операцією. За рахунок прискорення ЧСС спостерігалося зростання ХОС та СІ у порівнянні з передопераційним станом на 11,2% (p=0,031) та 12,5% (p=0,024) відповідно. УОС та ЗПОС статистично не відрізнялися від передопераційних показників, що свідчило про збереження у пацієнток еукінетичного типу кровообігу.

Після індукції та інтубації трахеї зареєстровано незначну і не достовірну тенденцію до зниження АТс на 1,3%, АТд – на 5,4%, САТ – на 0,8% (p>0,05 для всіх показників), проте ці параметри залишалися достовірно вищими у порівнянні з передопераційним етапом (p<0,05). Показники УОС та ХОС знаходилися в межах норми і достовірно не відрізнялися від перед- і доопераційних значень. За рахунок прискорення ЧСС на 17,4% (p<0,001), ХОС та СІ підтримувалися в межах нормальних значень (p=0,421 та p=0,416 відповідно). Після індукції та інтубації ЗПОС знижувався на 6,1% (p=0,037) у порівнянні з доопераційним етапом та статистично не відрізнявся від передопераційного рівня, коли пацієнтки знаходилися у стані спокою (p=0,169). Це свідчило про збереження еукінетичного типу кровообігу, а зміни, що відбувалися, були обумовлені фармакологічним впливом пропофолу, що використовувався під час індукції в анестезію.

Найбільш виражені зміни гемодинаміки зареєстровані на етапі гістеректомії, коли хворі знаходилися у положенні Тренделенбурга та з накладеним ППТ. Порівняно з попереднім етапом відбувалося подальше зростання АТс на 7,5% (p=0,043), АТд – на 5,9% (p=0,031) та САТ – на 5,4% (p=0,042), що перевищувало передопераційний етап відповідно на 11,1% (p=0,044), 18,7% (p=0,021) і 17,7% (p=0,037). ЧСС достовірно зменшувалася на 8,8% (p=0,044) від попереднього рівня і статистично не різнилася від передопераційного рівня (p=0,536). В результаті зниження УОС на 6,1%

у порівнянні з попереднім етапом (p=0,041) знижувалися ХОС та СІ відповідно на 19,7% (p<0,001) та 14,8% (p<0,001) при цьому ЗПОС зростав на 47,5% (p<0,001), що перевищувало передопераційний рівень на 38,5% (p<0,001) та доопераційний рівень на 35,8% (p<0,001). Розвиток гіпертензії і гіперкінетичного типу кровообігу був зумовлений в першу чергу спазмом судин, про що свідчить достовірне зростання ЗПОС на цьому етапі. Зниження УОС, ХОС, та СІ відбувалося внаслідок підвищення внутрішньочеревного тиску, компресії нижньої порожнистої вени та зменшення венозного повернення, що співпадає з дослідженнями E. Marana та співавт. (2010) [126, 37]. Причиною збільшення САТ та ЗПОС під час пневмоперитонеуму є низка механічних та нейрогуморальних факторів, що включають стиснення черевного відділу аорти та підвищення сироваткових рівнів катехоламінів, кортизолу, вазопресину, передсердного натрійуретичного пептиду, реніну та альдостерону [47].

Через дві години після завершення операції спостерігалося достовірне зниження АТс – на 22,4% (p<0,001), АТд – на 25,2% (p<0,001) та САТ – на 25,4% (p=0,002) від попереднього. ЗПОС знижувався на 23,4% (p=0,004) від попереднього і не відрізнявся від передопераційного рівня. Зниження САТ, ЗПОС і нормалізація УОС, ХОС та СІ свідчить про нормалізацію у пацієнток системної гемодинаміки у ранньому післяопераційному періоді і формування еукінетичного тип кровообігу.

Через 24 години післяопераційного періоду всі показники системної та центральної гемодинаміки сягали нормальних значень (табл. 3.1 та 3.2) і фактично не відрізнялися від передопераційних значень, що свідчило про повне відновлення систему кровообігу впродовж першої післяопераційної доби.

3.2 Зміни варіабельності серцевого ритму під час стандартної анестезії на основі фентанілу

Зміни ВСР під час операції на фоні стандартної анестезії, в певній мірі відповідали динаміці показників центральної гемодинаміки. Так, потужність низькочастотного спектру на другому етапі, після надходження пацієнтки до

операційної, достовірно була вищою на 147,1% за передопераційний рівень досягаючи свого максимуму на четвертому (травматичному) етапі дослідження (630,5±313,6 мс^2), що вказує на активацію та напруження СНС, зумовленою хвилюванням жінки перед операцією і недостатнім аналгетичним захистом під час травматичного етапу операції. Це підтверджується і змінами коефіцієнту LF/HF, який достовірно збільшувався в 1,34 рази у порівнянні з 1 та 6 етапом дослідження (p = 0,006 та p = 0,035 відповідно). Слід зазначити, що паралельно з активацією СНС також відбувалася і активація ПНС, на що вказує достовірне зростання у динаміці показників потужності високочастотного спектру на другому та четвертому етапах на у порівнянні з доопераційним періодом (1 етап) та через 2 та 24 години після операції. Так, під час травматичного етапу операції HF збільшувалась у 2,91 рази (p = 0,0001) і в 2,35 рази (p = 0,005) перед початком операції у порівнянні з передопераційними показниками. Суттєвих змін VLF під час всіх етапів дослідження ми не спостерігали, що вказує на стабільність гуморально-метаболічними механізмів регуляції у обстежених пацієнток (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники варіабельності серцевого ритму на етапах дослідження у пацієнток 1 (контрольної) групи, M±SD

Етап дослідження	Показник			
	VLF, мс^2	LF, мс^2	HF, мс^2	LF/HF, у.о.
1	440,2±228,7	197,0±122,2	157,9±104,2	1,23±0,41
2	668,7±368,7*	486,9±266,3*	372,1±275,0*	1,30±0,36*
3	576,2±327,4	250,4±129,6 †	295,9±181,6	1,07±0,32†
4	743,0±354,1*#	630,5±313,6*#	460,0±241,6*#	1,65±0,46*#
5	580,7±256,5	335,5±199,6	263,0±156,2#	1,32±0,36*#
6	596,2±357,7	246,4±133,7	234,4±94,6	1,23±0,44

Примітка. * – p<0,05 порівняно з 1 етапом; † – p<0,05 порівняно з 2 етапом; # – p<0,05 порівняно з попереднім етапом;.

3.3 Динаміка стрес-гормонів та показників запалення під час стандартної анестезії на основі фентанілу

Активація СНС внаслідок недостатньої нейровегетативної блокади під час операції у пацієнток зі стандартною анестезією на основі фентанілу, також підтверджується підвищенням рівнів стрес-гормонів під час травматичного етапу операції, що проявляється збільшенням вмісту кортизолу і адреналіну (рис. 3.1) на 93,9 та 63,0% ($p<0,05$) відповідно у порівнянні з передопераційним рівнем, який ми визначали за норму. Через дві години після операції спостерігалося подальше зростання рівня кортизолу в крові, що, на наш погляд, було обумовлено недостатнім післяопераційним знеболенням Так, рівень кортизолу недостовірно підвищувався на 25,5% порівняно з попереднім етапом і достовірно перевищував на 243,3% ($p=0,001$) передопераційні показники і на 241,5% ($p=0,001$) доопераційний рівень. Через 24 години після операції концентрація кортизолу достовірно знизилася на 49,4% ($p=0,027$) від попередньої, проте перевищувала передопераційні і доопераційні показники на 20,4% ($p=0,573$) і 20,1% ($p=0,544$) відповідно.

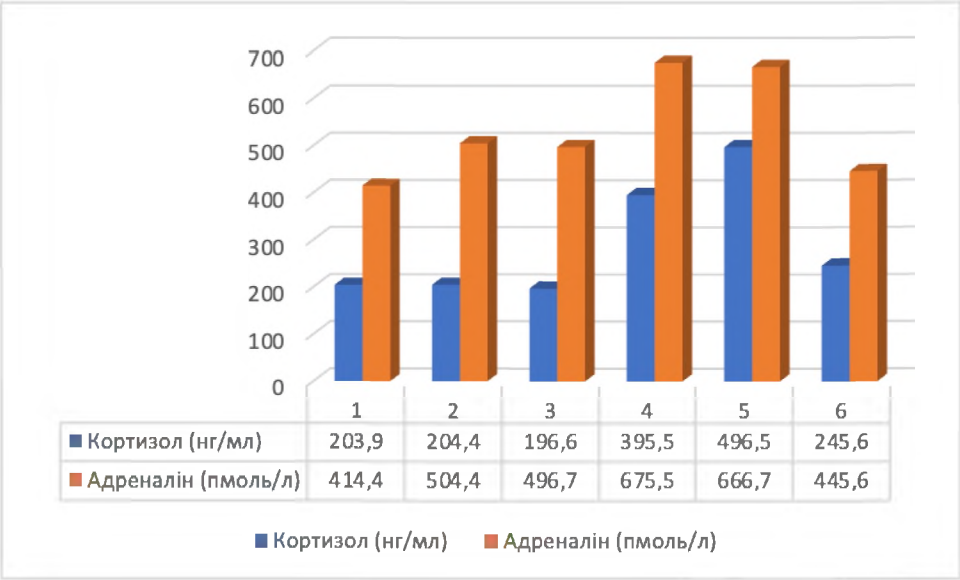

Рисунок 3.1. Динаміка гормонів симпато-адреналової системи на етапах дослідження у пацієнток зі стандартною анестезією на основі фентанілу

Зміни рівня адреналіну були відносно подібними, але мали свої певні відмінності (див. рис. 3.1). Так, у жінок, які знаходилися в операційній та

очікували на початок операції відзначалося незначне і недостовірне підвищення рівня адреналіну на 21,7% (p=0,185) у порівнянні з передопераційним станом, що можна пояснити певним психоемоційним стресом перед операцією. Під час травматичного етапу операції (гістеректомії) відзначалося зростання вмісту адреналіну у плазмі крові на 63,0% (p=0,039) у порівнянні з 1 етапом дослідження, що свідчило про недостатній стреспротективний вплив даного варіанту анестезії. Через дві години після операції спостерігалося подальше підвищення концентрації адреналіну в крові, що перевищувало доопераційні значення на 32,2% (p = 0,048), що також вказувало на неякісне післяопераційне знеболення у цих пацієнтів. Через 24 години рівень адреналіну повертався до норми і майже не відрізнявся від передопераційних значень.

Також у динаміці нами було обстежено рівень вмісту глюкози у крові жінок, яким проводилася стандартна анестезія на основі фентанілу, як показника впливу стресу [21].

Виявлено, що у порівнянні з передопераційним станом на 4 та 5 етапах дослідження відзначалося достовірне зростання рівня глюкози на 20,2% (p=0,042) та 33,0% (p=0,011) відповідно (рис. 3.2), що також опосередковано вказувало на наявність стрес-відповіді організму внаслідок недостатньої інтра- та післяопераційної аналгезії.

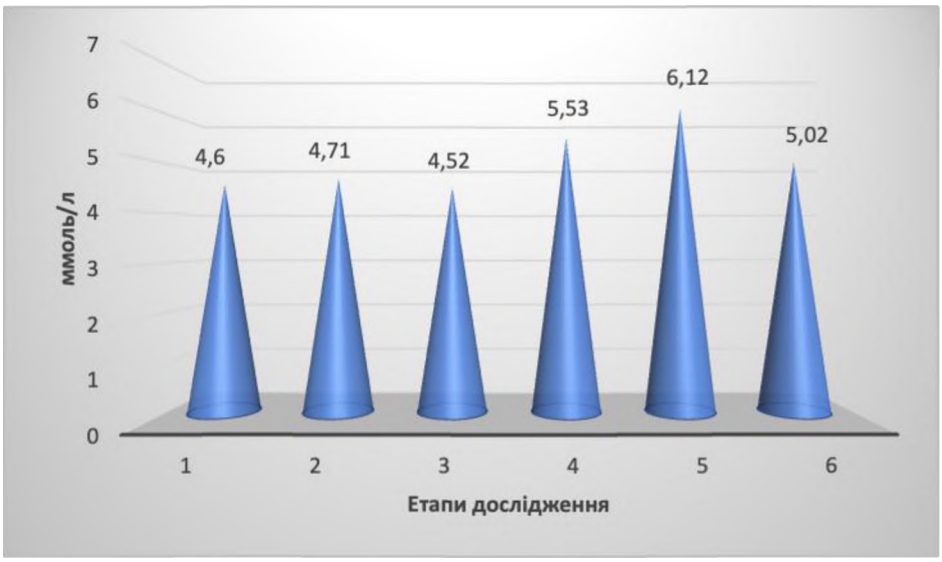

Рисунок 3.2. Динаміка рівня глікемії на етапах дослідження у пацієнток зі стандартною анестезією на основі фентанілу

Через добу після операції рівень глікемії поступово нормалізувався та статистично не різнився від передопераційних значень (p=0,142).

Аналіз змін показників запальної відповіді встановив (табл. 3.4), що на першу добу після операції відбувалося зростання кількості лейкоцитів на 16,4% (p=0,024) та ЛІІ на 190,4% (p<0,001) у порівнянні із доопераційним рівнем перевищувало норму. Збільшення ЛІІ відбувалося за рахунок зростання вмісту гранулоцитів, кількість яких достовірно підвищувалася на 18,7% та зменшення лімфоцитів на 28,2% (p=0,029). Виявлені зміни вказували на активацію запальних процесів у відповідь на операційну травму.

Таблиця 3.4

Динаміка вмісту лейкоцитів на етапах дослідження у пацієнток 1 (контрольної) групи, M±SD

Етап дослідження	Показник			
	Лейкоцити, $\times 10^9$/л	Гранулоцити, %	Лімфоцити, %	ЛІІ
Перед операцією	6,1±0,5	65,2±7,9	30,9±5.6	0,94±0,42
Через 24 години після операції	7,1±0,8*	73,6±8,9*	22,2±3,9*	2,73±0,87*

Примітка. * – p<0,05 порівняно з попереднім етапом.

Аналіз рівня про- та протизапальних цитокінів виявив наступне. Через 24 години після операції, у пацієнток контрольної групи відзначалося підвищення на 28,8% (p=0,047) концентрації IL-6 у порівнянні доопераційним рівнем (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Динаміка цитокінів на етапах дослідження у пацієнток 1 (контрольної) групи, M±SD

Етап дослідження	Показник		
	IL-6, пг/мл	IL-10, пг/мл	IL-6 / IL-10
Перед операцією	1,56±0,38	3,03 ±1,41	0,52±0,15
Через 24 години після операції	2,01±0,47*	2,34±1,19	0,84±0,22*

Примітка. * – p<0,05 порівняно з попереднім етапом.

Рівень IL-10 знижувався на 22,8% (p=0,469), однак ці зміни не були статистично значущими. Співвідношення IL-6/IL-10 зростало на 61,5% у порівнянні з 1 передопераційним етапом дослідження (p=0,002), що свідчило про переважання запальних процесів на першу післяопераційну добу.

Таким чином, отриманні дані свідчать, що після лапароскопічних гінекологічних операцій при застосуванні стандартної інгаляційної анестезії севофлураном на основі фентанілу відбувається активізація стрес-відповіді під час травматичного етапу оперативного втручання, а ранній післяопераційний період характеризується активацією запальної відповіді.

3.4 Динаміка інтенсивності больового синдрому та якість стандартної анестезії на основі фентанілу

Після закінчення операції при застосуванні стандартної інгаляційної анестезії на основі фентанілу спонтанне дихання відновлювалося в середньому через 3,3 (0-9) хв, а екстубація трахеї була проведена через 6,5 (2-14) хв. Припинення інгаляції севофлурану та інфузії фентанілу наприкінці оперативного втручання сприяло швидкому відновленню рефлексів та пробудженню жінок внаслідок швидкої елімінації препаратів. Екстубація трахеї виконувалася на тлі повного відновлення м'язового тонусу та адекватного дихання коли пацієнтки виконували прості словесні команди. Загальна тривалість операції склала 89,4±28,5 хв, а тривалість анестезії – 92,8±28,9 хв, при цьому крововтрата склала 92,7±18,2 мл.

За час операції для підтримання інтраопераційної аналгезії сумарно було використано 546,4±179,8 мкг фентанілу.

Дослідження інтенсивності больового синдрому (рис. 3.3) в ранньому післяопераційному періоді виявило, що через годину після пробудження рівень болю за ВАШ становив 35±15 мм у спокої та 47±19 мм при рухах та кашлі, що обмежувало активність пацієнток і можливість ефективного відкашлювання. Оцінка сили больових відчуттів показала наступні результати.

Переважна більшість пацієнток (26 – 70,2%) оцінювали біль як «помірний», однак 6 жінок (16,2%) визначали біль як «сильний». У 5 пацієнток (13,5%) спостерігався «слабкий» больовий синдром (рис. 3.4).

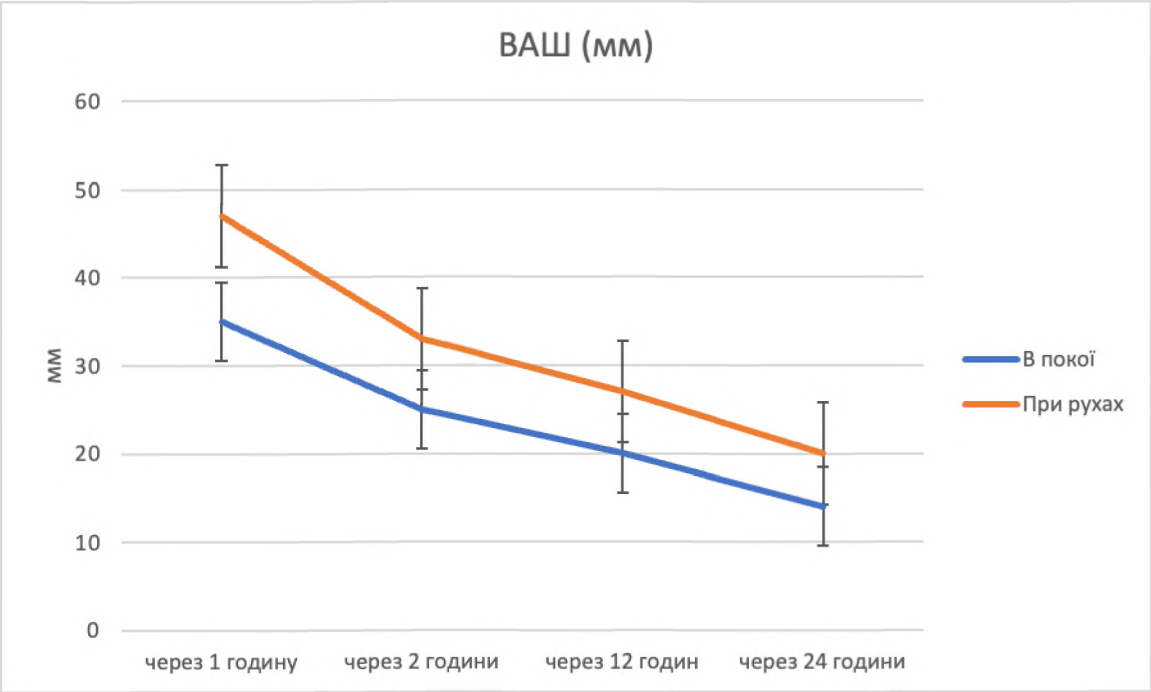

Рисунок 3.3. Динаміка больового синдрому у пацієнток зі стандартною анестезією на основі фентанілу

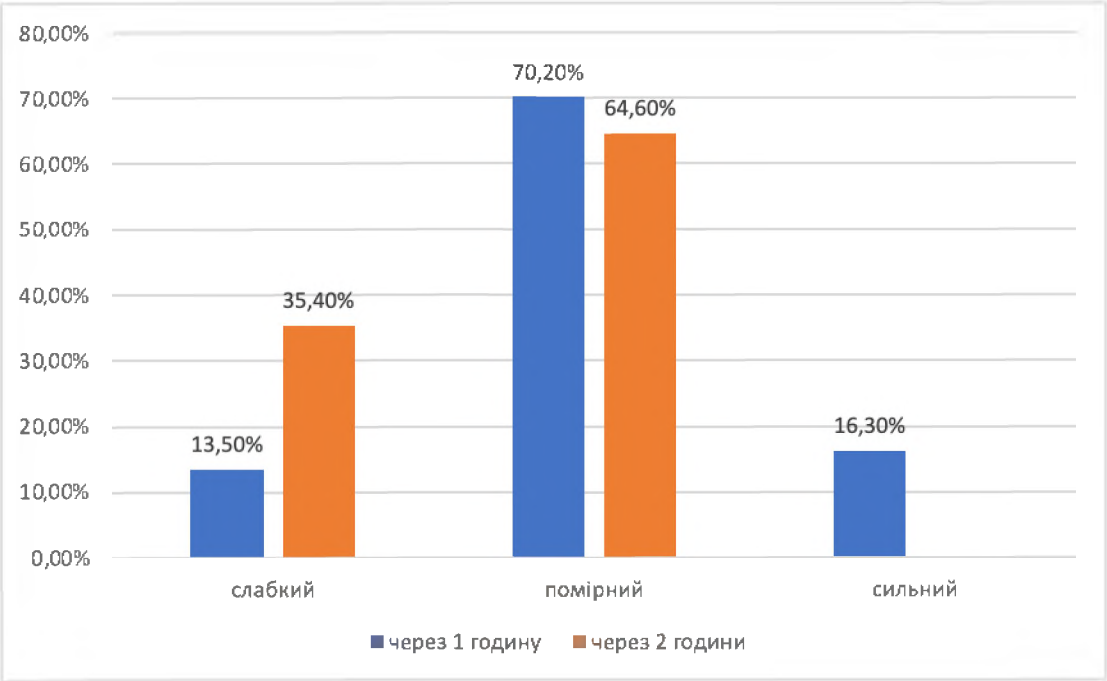

Рисунок 3.4. Оцінка сили болю через 1 та 2 години після операції у пацієнток зі стандартною анестезією на основі фентанілу

На другу годину після операції спостерігалося достовірне зниження інтенсивності болю в стані спокою до 25±10 мм, а при рухах – до 33±10 мм (p=0,021) відповідно. Переважна більшість пацієнток (24 – 64,6%) продовжували скаржилися на «помірний» післяопераційний біль, а інші (13 – 35,4%) визначали свій біль, як «слабкий». В подальшому всі пацієнтки визначали свій біль як «слабкий». Так, через 12 годин після операції рівень болю в стані спокою за ВАШ становив 20±5 мм , а через 24 години дорівнював 14±5 мм, що на 40% нижче ніж через годину після операції (p<0,001). Інтенсивність больового синдрому при рухах через 12 та 24 години після операції достовірно знижувалася відповідно до 27±8 мм та 20±6 мм.

При застосуванні стандартної анестезії на основі фентанілу час до першого введення морфіну становив 43,7±13,2 хв. В подальшому додатково вводили морфін 25 пацієнткам (67,5%), а загальна його кількість склала 14,6±8,2 мг за добу.

При вивченні особливостей перебігу раннього післяопераційного періоду було встановлено, що у 3 пацієнток (8,1%) спостерігалася нудота і в одної жінки (2,7%) була блювота. Інших побічних ефектів не спостерігалося. Таким чином, ускладнений перебіг раннього післяопераційного періоду спостерігався у 10,8% хворих.

Оцінка задоволеності пацієнтів щодо загальної анестезії при виписці зі стаціонару виявила, що переважна більшість пацієнток оцінили якість анестезії та раннього післяопераційного періоду як «добре» (22 – 59,4%) та «відмінно» (9 – 24,4%), однак 6 жінок (16,2%) оцінили якість анестезіологічного забезпечення як «задовільно», що було обумовлено больовим синдромом та ПОНБ.

Висновок до розділу 3. Таким чином, аналізуючи отримані дані, ми можемо константувати, що проведення стандартної інгаляційної анестезії севофлураном з базовим опіоїдом фентанілом під час лапароскопічної гістеректомії супроводжується розвитком гіпертензії і гіперкінетичного типу кровообігу, що було зумовлено в першу чергу периферичним вазоспазмом,

про що свідчить достовірне зростання ЗПОС на цьому етапі. Зниження УОС, ХОС, та СІ відбувалося внаслідок підвищення внутрішньочеревного тиску та зменшення венозного повернення. Зазначені гемодинамічні зміни під час гістеректомії супроводжувалися паралельною активацією СНС і ПНС, що проявлялося зростанням коефіцієнту LF/HF в 1,34 рази у порівнянні з вихідним станом.

Стандартна анестезія на основі фентанілу також не забезпечувала адекватного знеболення і у ранньому післяопераційному періоді, що супроводжується розвитком «помірного» та «сильного» больового синдрому в першу годину після операції у 70,2% та 16,3% пацієнток відповідно, що вимагало введення морфіну через 43,7±13,2 хв. після пробудження та додаткового знеболювання протягом доби у 67,5% пацієнток. Внаслідок недостатнього ноціцептивного захисту спостерігається підвищення вмісту кортизолу і адреналіну на 93,9%, та 63,0% ($p<0,05$) та рівня глюкози на 20,2% ($p=0,042$) та 33,0% ($p=0,011$) відповідно передопераційного рівня. Це також супроводжувалося активацією запальних процесів, що проявлялося достовірним зростанням лейкоцитозу, ЛІІ та прозапального цитокіну – IL-6, рівень якого перевищував доопераційний рівень – на 56,8% ($p=0,032$).

Все це свідчить про необхідність подальших пошуків більш якісних методів анестезіологічного забезпечення таких операцій.

Дані, наведені у розділі, опубліковані в наступних роботах:

1. Зайченко СП, Ткаченко РО. Варіабельність серцевого ритму під час лапароскопічної гістеректомії в залежності від виду анестезії. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;3: 37-40.
2. Ткаченко РО, Зайченко СП, Рибін МС, Тян ОВ. Періопераційний період у пацієнтів при гінекологічних операціях. Медицина невідкладних станів. 2019;2:246.
3. Zaychenko S, Tkachenko R. Influence of different types of anesthesia for laparoscopic hysterectomy on the dynamics of stress hormones. Eur Health Sci. 2021;31(1):64–71

4. Zaychenko S, Tkachenko R. Influence of different types of on the inflammatory response in laparoscopic hysterectomy. Sciencer Rise Med Sci. 2021;41(2):17–22.

РОЗДІЛ 4
ВПЛИВ МАЛООПІОЇДНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА ПАРАМЕТРИ ГОМЕОСТАЗУ ТА ПЕРЕБІГ РАННЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ

Враховуючи, що стандартна анестезія на основі фентанілу не повному обсязі забезпечувала адекватний ноцицептивний захист під час травматичного етапу операції і у ранньому післяопераційному періоді, нами була запропонована методика малоопіоїдної анестезії при лапароскопічній гістеректомії. Для вивчення впливу цього варіанту анестезії на перебіг периопераційного періоду, нами так само були вивчені зміни показників гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму, стрес-відповідь організму жінки та проведено оцінювання периопераційного больового синдрому і відгуків хворих щодо задоволеності проведеною анестезією у 33 пацієнток (II – МОА-група) для проведення порівняння із контрольною групою. На відміну від контрольної групи пацієнткам МОА-групи додатково був введений кетамін 12,5 мг і лідокаїн 1,0 мг/кг під час індукції і в подальшому проводилася інфузія лідокаїну з швидкістю 1,0 мг/кг/год і фентанілу 1,5-2,0 мкг/кг/год. За 15 хв до закінчення операції внутрішньовенно вводили парацетамол – 1000 мг (див. розділ 2).

4.1 Зміни параметрів гемодинаміки під час малоопіоїдної анестезії

Виходячи з того, що показники системної та центральної гемодинаміки виступають основними показниками, що відбивають ефективність тих, чи інших методів анестезії і реакцію організму на операційний стрес, ми проаналізували зміни параметрів гемодинаміки у периопераційному періоді у пацієнток II групи, яким була застосована малоопіоїдна анестезія. Зміни основних показників гемодинаміки на етапах дослідження наведені в таблицях 4.1 та 4.2.

Таблиця 4.1

Зміни показників системної гемодинаміки на етапах дослідження у пацієнток групи малоопіоїдної анестезії, M±SD

Етап дослідження	Показник			
	Систолічний АТ, мм рт. ст.	Діастолічний АТ, мм. рт. ст.	САТ, мм рт. ст.	ЧСС, уд./хв
1	123,0 ±12,1	75,0±7,7	90,2±7,9	75,2±8,9
2	132,9 ±16,6*	86,8±8,3*	99,7±11,1*	93,7 ±12,9*
3	130,4 ±10,5	82,4±9,2	94,8±9,7	68,1±6,8†
4	127,2±10,1	81,2±7,2	92,1±10,3	70,6±8,2†
5	119,5±9,1†	73,5±8,4†	89,7±8,9†	75,5±10,1†
6	117,1±8,3†	73, 2±9,4†	88,5±7,9†	78,1±10,3†

Примітка. * – $p<0,05$ порівняно з 1 етапом; † – $p<0,05$ порівняно з 2 етапом.

Таблиця 4.2

Зміни показників центральної гемодинаміки на етапах дослідження у пацієнток групи малоопіоїдної анестезії, M±SD

Етап дослідження	Показник			
	УОС, мл	ХОС, л/хв	СІ, л/хв/м^2	ЗПОС, дин×с×см$^{-5}$
1	72,8±6,8	5,6±0,7	3,2±0,3	1278,5±156,2
2	72,6±9,7	6,8±0,8*	3,7±0,6*	1444,2±186,4*
3	70,4±8,9	5,1±0,9†	3,2±0,4†	1257,4±182,1†
4	71,4±10,8	5,0±0,7†	3,0±0,4†	1475,1±202,3
5	67,3±9,2	4,9±1,1†	3,0±0,8	1301,3±177,9
6	70,7±8,4	5,3±0,8†	3,3±0,7	1307,6±167,1

Примітка. * – $p<0,05$ порівняно з 1 етапом; † – $p<0,05$ порівняно з 2 етапом.

Аналіз показників системної та центральної гемодинаміки встановив, що при надходженні до операційної відбувалися певні зміни подібні до змін у контрольній групі. Так, АТс достовірно підвищувався на 8,0% ($p<0,05$), а АТд – на 15,7% ($p<0,001$), що закономірно підвищувало САТ – на 10,5%

(p<0,001) порівняно з передопераційним етапом дослідження. За рахунок тахікардії, яка спостерігалася в цей час і була пов'язана з психоемоційним навантаженням пацієнток в очікуванні операції (ЧСС достовірно збільшувалася на 24,6% (p<0,001)) спостерігалося зростання ХОС та СІ у порівнянні з передопераційним станом, який ми вважали за норму, на 21,4% (p=0,022) та 15,6% (p=0,039) відповідно. УОС на цьому етапі залишався сталим, однак, ЗПОС достовірно зростав на 12,7% (p=0,049), що свідчило про формування у пацієнток гіперкінетичного типу кровообігу.

Після індукції та інтубації трахеї відмічалася тенденція до незначного зниження артеріального тиску, як систолічного так і діастолічного, проте ці зміни були недостовірними. ЧСС на 3 етапі дослідження достовірно знижувалася на 27,4% (p=0,014), що, скоріш за все, було пов'язано з інфузією лідокаїну та синергічною дією пропофолу. Нормалізація ЧСС закономірно супроводжувалася достовірним зниженням ХОС і СІ на 25,0 та 13,7% відповідно і достовірно не відрізнялися від передопераційних показників. УОС при цьому залишався майже незмінним. Після індукції та інтубації трахеї ЗПОС також знижувався на 13,0% (p=0,041) у порівнянні з доопераційним етапом та статистично не відрізнявся від передопераційного рівня, коли пацієнтки знаходилися у стані спокою. Це свідчило про відновлення еукінетичного типу кровообігу, а зміни, що відбувалися, були обумовлені фармакологічним впливом лідокаїну та пропофолу, що застосовувалися під час індукції в анестезію.

Аналізуючи гемодинамічні зміни під час найбільш травматичного етапу операції (гістеректомії) ми відмітили стабільність показників системної та центральної гемодинаміки (див. табл. 4.1 та 4.2). Так, показники системного артеріального тиску майже не відрізнялися від значень попереднього етапу, хоча і мали незначну тенденцію до зниження і подальшої нормалізації у порівнянні з доопераційним етапом дослідження. Так, АТс був недостовірно нижчим на 4,3% (p=0,634), АТд – на 6,5% (p=0,589), а САТ – на 7,7% (p=0,421), при цьому ЧСС була достовірно нижчою на 24,7% (p=0,029)

у порівнянні з 2 етапом дослідження. УОС, ХОС, СІ у порівнянні з 3 етапом дослідження залишалися сталими і майже не змінювалися. ЗПОС дещо зростав на 17,3%, однак ці зміни не були статистично значущими (p=0,071).

Через 2 та 24 години післяопераційного періоду всі показники системної та центральної гемодинаміки сягали нормальних значень (див. табл. 4.1 та 4.2) і фактично не відрізнялися від передопераційних значень, що свідчило про повне відновлення систему кровообігу впродовж першої післяопераційної доби.

Таким чином, вищезазначене вказує, що проведення МОА супроводжується стабільними показниками системної гемодинаміки, навіть при найбільшій ноцицептивній імпульсації і опосередковано свідчить про достатній стресорний захист запропонованого методу знеболення.

4.2 Зміни варіабельності серцевого ритму під час малоопіоїдної анестезії

Вивчення ВСР під час операції на фоні малоопіоїдної анестезії відбивало виявлену динаміку показників центральної гемодинаміки. Найбільші зміни у показниках ВСР ми відмітили на 2 етапі дослідження, після надходження пацієнтки до операційної. Так, на цьому етапі було виявлено активацію вегетативної нервової системи, як симпатичної, так і парасимпатичної її ланок (табл. 4.3). Це проявлялося достовірним зростанням потужності низькочастотного спектру (VLF) на 169,9% (p<0,001) і низькочастотної складової спектру (LF) на 284,8% (p<0,001) у порівнянні з передопераційними значеннями, при цьому складова високочастотного спектру (HF) також зростала з 157,9±104,2 до 412,6±271,2 мс^2 (p<0,001), що вказувало на активацію і ПНС, з переважним напруженням СНС, при цьому зберігалося нормальне співвідношення між сипатичною і парасимпатичною ланками ВНС. Описані зміни були зумовлені, в першу чергу, психо-емоційним напруженням і хвилюванням жінок в очікуванні операції, після їх доставлення у операційну.

Таблиця 4.3

Показники варіабельності серцевого ритму на етапах дослідження у пацієнток групи малоопіоїдної анестезії, M±SD

Етап дослідження	Показник			
	VLF, мс^2	LF, мс^2	HF, мс^2	LF/HF, у.о.
1	440,2±228,7	197,0±122,2	157,9±104,2	1,23±0,41
2	748,1±358,2*	561,2±226,4*	412,6±271,2*	1,36±0,41
3	516,2±227,1†	273,1±155,2†	246,3±182,2†	1,11±0,38
4	590,6±246,9†	391,5±193,6†	320,0±172,1†	1,22±0,39
5	516,7±198,2†	224,4±151,9†	181,1±143,3†	1,24±0,43
6	521,2±212,4†	211,9±132,5†	177,2±144,1†	1,19±0,46

Примітки. * – $p<0,05$ порівняно з 1 етапом; † – $p<0,05$ порівняно з 2 етапом

В подальшому після індукції в наркоз і інтубації трахеї ми спостерігали нормалізацію показників ВНС, що супроводжувалося достовірним зниженням VLF в 1,45 рази (p=0,031), LF на 61,4% (p=0,015), HF на 40,4% (p=0,027) та збалансуванням симпатичного і парасимпатичного ланок ВНС, на що вказувало нормалізація коефіцієнту LF/HF. Зазначені зміни підтверджують нашу думку, що напруження ВНС у пацієнток на 2 етапі дослідження, в першу чергу, було пов'язане з хвилюванням перед операцією, тому що виключення свідомості після індукцію в анестезію, супроводжувалося нормалізацією показників ВСР.

Аналізуючи динаміку показників ВСР на – найбільш травматичному етапі операції, ми відмітили відсутність суттєвих змін у показниках ВСР, у порівнянні із попереднім етапом дослідження. Так, значення VLF, LF, HF та співвідношення LF/HF достовірно не відрізнялися як від 3 етапу, так і від нормальних показників на передопераційному етапі дослідження. Даний факт свідчить, що застосування МОА забезпечує достатній аналгетичний захист під час травматичного етапу операції, що супроводжується стабілізацією ВНС.

В подальшому у ранньому післяопераційному періоді (через 2 та 24 години після закінчення операції) ми також не відзначили якогось суттєвого

напруження симпатичної і парасимпатичної нервових систем. Всі показники ВСР на цих етапах дослідження достовірно не відрізнялись від нормальних (передопераційних) показників. Це опосередковано також свідчить, що застосовувана методика анестезіологічного забезпечення забезпечувала адекватну аналгезію не тільки під час самої операції, а і у післяопераційному періоді.

4.3 Динаміка стрес-гормонів та показників запалення під час малоопіоїдної анестезії

Для підтвердження висунутої вище гіпотези, нами було проведено дослідження динаміки стрес-гормонів та показників запалення у пацієнток, яким проводили МОА у периопераційному періоді.

При поступленні пацієнток до операційної спостерігалася активація симпато-адреналової системи внаслідок хвилювання і збільшення психоемоційного напруження, що супроводжувалося підвищенням рівня адреналіну на 37,6% (p=0,048), при цьому рівень кортизолу залишався майже незмінним у порівнянні з передопераційним етапом. Даний факт можна пояснити тим, що при дії стресорного фактора у реакцію-відповідь в першу чергу включаються мозковий шар наднирників, а трохи пізніше – кортикальний, що і пояснює відповідне зростання рівня адреналіну у плазмі крові.

Після індукції і інтубації трахеї рівень кортизолу знижувався до 189,9±80,7 нг/мл і статистично не відрізнявся від нормальних показників та доопераційного етапу дослідження. Рівень адреналіну також мав тенденцію до нормалізації і знижувався до 529,5±180,7 пмоль/л і статистично не різнився у порівнянні як з 1-им, так і 2-им етапами дослідження (p>0,05), що співпадає з динамікою показників системної та центральної гемодинаміки (див. табл. 4.1 та 4.2) і ВСР (див. табл. 4.3). Досить цікаві зміни у рівнях стрес-гормонів ми спостерігали під час травматичного етапу операції (гістеректомії). Так, рівні кортизолу і адреналіну достовірно зростали на 41,6% (p=0,049) та 46,9% (p=0,047) (рис. 4.1) відповідно у порівнянні з передопераційним рівнем, який

ми визначали за норму. Через дві години після операції суттєвої динаміки рівня кортизолу у порівнянні із попередніми етапами дослідження ми не спостерігали, хоча він і залишався вищим за норму на 47,1%, однак ця відмінність не була достовірною (p=0,068).

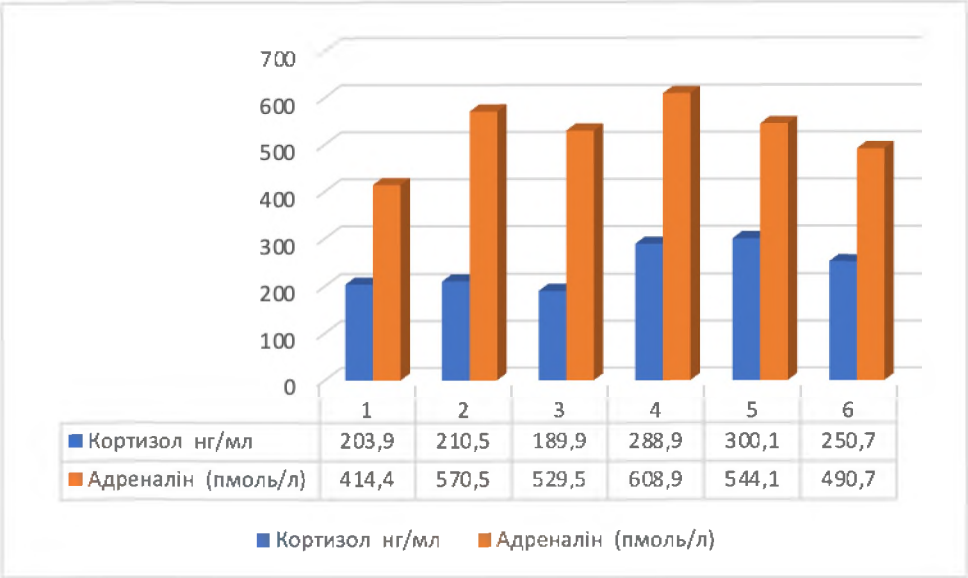

Рисунок 4.1. Динаміка гормонів симпато-адреналової системи на етапах дослідження у пацієнток з малоопіоїдною анестезією

Подібна динаміка спостерігалася і при дослідженні рівня адреналіну. Так, через 2 години після операції спостерігалося подальше зниження його рівня на 10,7% (p>0,05) у порівнянні із попереднім етапом, хоча він і залишався незначно вищим (на 31,2%) за норму, однак ця відмінність була у межах статистичної похибки. Через 24 години після операції концентрація кортизолу знизилася до 250,7±101,4 нг/мл, адреналіну – до 490,7±120,2 пмоль/л і фактично не відрізнялися від норми.

Відносно подібною була і динаміка рівня глікемії, яку ми також розглядали у якості маркера стрес-відповіді (рис. 4.2). Як видно з рисунку, суттєвої динаміки у змінах рівня глікемії на 1-3 етапах дослідження не було відмічено. В подальшому ми спостерігали, що у порівнянні з передопераційним станом на 4 та 5 етапах дослідження відзначалося незначне зростання рівня глюкози на 17,1% (p=0,198) та 10,6% (p=0,211) відповідно, що також

опосередковано вказувало на достатню стрес-протекцію застосованого метода інтра- та післяопераційної аналгезії. Через добу після операції рівень глікемії повністю нормалізувався і статистично не різнився від передопераційних значень (p=0,373).

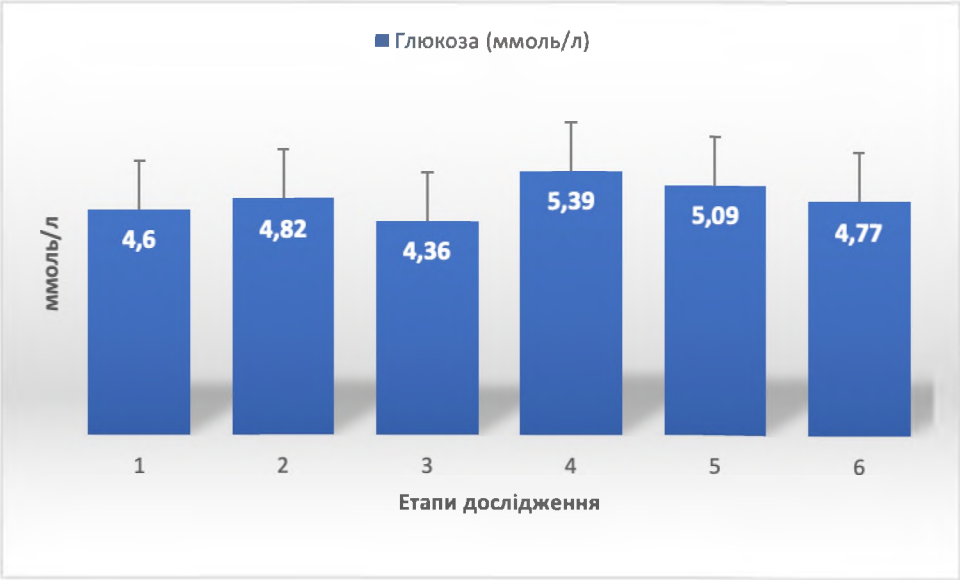

Рисунок 4.2. Динаміка рівня глікемії на етапах дослідження у пацієнток з малоопіоїдною анестезією

Аналіз змін показників запальної відповіді встановив (табл. 4.4), що на першу добу після операції відбувалося зростання кількості лейкоцитів на 13,1% (p=0,041), а ЛІІ перевищував норму на 113,8% (p<0,001).

Таблиця 4.4

Динаміка вмісту лейкоцитів на етапах дослідження у пацієнток з малоопіоїдною анестезією, M±SD

Етап дослідження	Показник			
	Лейкоцити, $\times 10^9$/л	Гранулоцити, %	Лімфоцити, %	ЛІІ
Перед операцією	6,1±0,5	65,2±7,9	30,9±5.6	0,94±0,42
Через 24 години після операції	6,9±0,4*	71,1±7,8	24,7±4,2*	2,01±1,01*

Примітка. * – p<0,05 порівняно з доопераційним етапом.

Збільшення ЛІІ відбувалося за рахунок зростання вмісту гранулоцитів, кількість яких достовірно підвищувалася на 9,0% та зменшення лімфоцитів на 20,1% (p=0,042), що вказувало на певну активацію запальних процесів у відповідь на операційну травму.

Аналіз динаміки рівнів цитокінів показав, що через добу після операції, у пацієнток МОА групи відзначалося достовірне зростання концентрації IL-6 на 99,2% (p=0,021) у порівнянні з передопераційним етапом (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Динаміка цитокінів на етапах дослідження у пацієнток з малоопіоїдною анестезією, M±SD

Етап дослідження	Показник		
	IL-6, пг/мл	IL-10, пг/мл	IL-6 / IL-10
Перед операцією	1,56±0,38	3,03 ±1,41	0,52±0,15
Через 24 години після операції	3,01±0,72*	5,04±1,79*	0,59±0,21

Примітка. * – p<0,05 порівняно з доопераційним етапом

Рівень IL-10 так само, як і рівень IL-6 достовірно зростав на 66,3% (p=0,039) у порівнянні із попереднім етапом. Враховуючи одночасне зростання концентрацій IL-6 та IL-10 співвідношення IL-6/IL-10 залишалося майже незмінним у порівнянні з передопераційним етапом дослідження, що свідчило про активацію запалення, але цей процес був достатньо контрольованим.

4.4 Динаміка інтенсивності больового синдрому та якість малоопіоїдної анестезії

Одним з дуже важливих моментів які свідчать про якість тих чи інших методів периопераційної аналгезії є визначення саме якості післяопераційного знеболення, що і було проведено в нашому дослідженні. Після закінчення операції при застосуванні малоопіоїдної анестезії спонтанне дихання віднов-

лювалося в середньому через 6,3 (1 –12) хв, а екстубація трахеї була проведена через 8,5 (2-16) хв. Екстубація трахеї виконувалася на тлі повного відновлення м'язового тонусу та адекватного дихання коли пацієнтки виконували прості словесні команди. Загальна тривалість операції склала 95,7±29,3 хв, а тривалість анестезії – 105,4±29,1 хв, при цьому крововтрата склала 99,9±26,8 мл.

За час операції для підтримання інтраопераційної аналгезії сумарно було використано 282, 2±99,3 мкг фентанілу.

Дослідження інтенсивності больового синдрому (рис. 4.3) в ранньому післяопераційному періоді виявило, що через 60 хв після пробудження рівень болю за ВАШ становив 15±9 мм у спокої та 28±10 мм при рухах та кашлі, що обмежувало активність пацієнток і можливість ефективного відкашлювання.

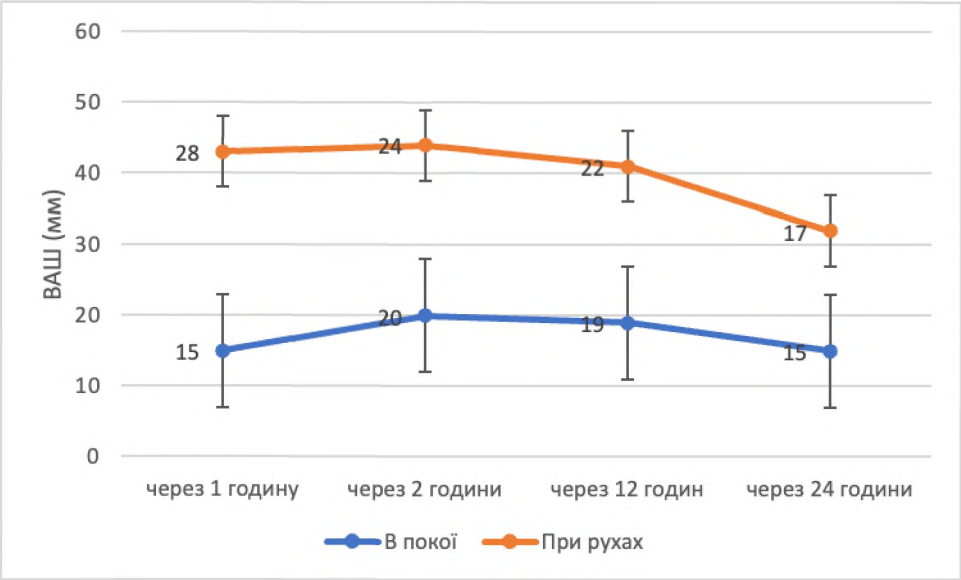

Рисунок 4.3. Динаміка больового синдрому у пацієнток зі малоопіоїдною анестезією

Оцінка сили больових відчуттів показала наступні результати. Переважна більшість пацієнток (21 – 63,6%) оцінювали біль як «слабкий», однак 3 жінки (9,1%) визначали біль як «сильний». У 7 пацієнток (21,2%) спостерігався «помірний» больовий синдром, а дві пацієнтки (6,1%) вказали на відсутність болю взагалі (рис. 4.4).

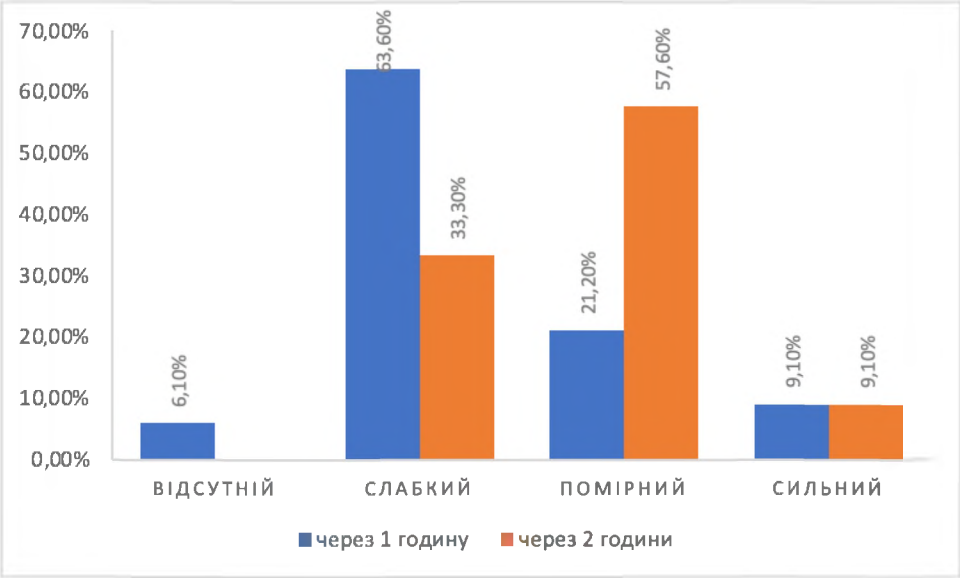

Рисунок 4.4. Оцінка сили болю через 1 та 2 години після операції у пацієнток з малоопіоїдною анестезією

На другу годину після операції спостерігалося деяке підвищення інтенсивності болю в стані спокою до 20±10 мм, а при рухах – до 24±10 мм (p=0,621) відповідно. Переважна більшість (19 – 57,6%) пацієнток визначали свій біль, як «помірний» та «слабкий» (11 – 33,3%) і тільки 3 (9,1%) скаржилися на «сильний» післяопераційний біль. В подальшому всі пацієнтки визначали свій біль як «слабкий» та «помірний». Так, через 12 годин після операції рівень болю в стані спокою за ВАШ становив 19±5 мм , а через 24 години дорівнював 15±5 мм. Інтенсивність больового синдрому при рухах через 12 та 24 години після операції достовірно знижувалася відповідно до 22±7 мм та 17±6 мм.

Як вже вказувалося в розділі 2, у всіх пацієнток за 15 хв до закінчення операції проводилася інфузія 1000 мг парацетамолу, а для післяопераційного знеболення застосовувалася комбінація декскетопрофену 50 мг внутрішньо-м'язово з парацетамолом 1000 мг внутрішньовенно, а при недостатній аналгезії додатково вводився морфін 10 мг. При застосуванні малоопіоїдної анестезії час до першого введення морфіну становив 158,4±28,7 хв. Потреба у додатковому введенні морфіну була необхідна 12 пацієнткам (36,3%),

а загальна його кількість склала 9,4±6,5 мг за добу.

При вивченні особливостей перебігу раннього післяопераційного періоду було встановлено, що у 2 пацієнток (6,0%) спостерігалася нудота і в одної жінки (3,0%) була блювота. Інших побічних ефектів не спостерігалося. Таким чином, ускладнений перебіг раннього післяопераційного періоду спостерігався у 9,1% хворих.

Оцінка задоволеності пацієнтів щодо загальної анестезії при виписці зі стаціонару виявила, що переважна більшість пацієнток оцінили якість анестезії та раннього післяопераційного періоду як «відмінно» (24 – 72,7%) та «добре» (6 – 18,2%), однак 3 жінок (9,1%) оцінили якість анестезіологічного забезпечення як «задовільно», що було обумовлено больовим синдромом та ПОНБ.

Висновок до розділу 4. Таким чином, аналізуючи отримані дані, ми можемо константувати, що проведення малоопіоїдної анестезії севофлураном супроводжується достатньою інтраопераційною аналгезією та стрес-протекцією, що забезпечувало підтримку еукінетічного типу кровообігу під час операції та у післяопераційному періоді. Це підтверджується стабільними показниками ВСР та рівня стрес-гормонів на 3-6 етапах дослідження. Наявність схильності до гіперкінетичного типу кровообігу у обстежених жінок на 2 етапі дослідження вказує на неадекватний передопераційний психо-емоційний захист, що проявлялося підвищенням рівня адреналіну на 37,6% (p=0,048), розвитком відносної гіпертензії і гіперкінетичного типу кровообігу, що було зумовлено в першу чергу периферичним вазоспазмом, про що свідчить достовірне зростання ЗПОС на цьому етапі та напруженням ВНС, як симпатичної, так і парасимпатичної її ланок.

Додаткове введення у схему анестезії кетаміну та лідокаїну, а також інтраопераційна інфузія парацетамолу забезпечувала адекватне знеболення і у ранньому післяопераційному періоді, що супроводжується розвитком «слабкого» та «помірного» больового синдрому в першу годину після операції у 63,6 та 21,2% пацієнток відповідно, однак через 2 години після операції

спостерігалося деяке зростання больових відчуттів у стані спокою до 20±10 мм, а при рухах – до 24±10 мм (p=0,621) відповідно, що вимагало додаткового введення морфіну 12 пацієнткам (36,3%).

Виявлені недоліки стосовно підготовки хворих до операції та не зовсім якісне знеболення через 2 години після операції вимагає подальші пошуки більш якісних методів періопераційного анестезіологічного забезпечення цих операцій.

Дані, наведені у розділі, опубліковані в наступних роботах:

1. Ткаченко РО, Зайченко СП, Рибін МС, Тян ОВ. Періопераційний період у пацієнтів при гінекологічних операціях. Медицина невідкладних станів. 2019;2:246.

2. Zaychenko S, Tkachenko R. Influence of different types of anesthesia for laparoscopic hysterectomy on the dynamics of stress hormones. Eur Health Sci. 2021;31(1):64–71

3. Zaychenko S, Tkachenko R. Influence of different types of on the inflammatory response in laparoscopic hysterectomy. Sciencer Rise Med Sci. 2021;41(2):17–22.

РОЗДІЛ 5
ВПЛИВ БЕЗОПІОЇДНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА ПАРАМЕТРИ ГОМЕОСТАЗУ ТА ПЕРЕБІГ РАННЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ

Як вже вказувалося у розділі 3, проведення стандартної анестезії на основі фентанілу супроводжується недостатнім нейровегетативним захистом під час операції, неякісним знеболенням у ранньому післяопераційному періоді та розвитком запальної відповіді, що спонукало нас до подальших пошуків більш ефективних методів анестезіологічного забезпечення. Враховуючи, що для усунення небажаних ефектів які пов'язані із застосуванням опіоїдів, в останні роки все ширше впроваджуються в анестезіологічну практику вивчення методів анестезії без застосування опіоїдів [56, 117; 70], ми розробили і впровадили у практику анестезіологічного забезпечення метод БОА. (інформаційний лист) Однак, застосування БОА під час гінекологічних оперативних втручань майже не вивчено. Існують лише поодинокі повідомлення, які присвячені цій проблемі [136, 150], що і спонукало нас до впровадження і подальшого всебічного дослідження безопіоїдного варіанту анестезії при лапароскопічній гістеректомії.

В групу безопіодної анестезії (III група) було включено випадковим методом 32 пацієнтки. На відміну від ОБА та МОА груп особливістю анестезіологічного забезпечення даної групи було додаткове призначення габапентину 600 мг за 2 години до операції, інфузія дексмедетомідину, яка розпочиналась за 10 хв. до індукції анестезії та закінчувалась за 10 хв. до завершення оперативного втручання, нефопам 20 мг в/м за 10 хвилин до операції і дексаметазон 8 мг внутрішньовенно за 5 хв до операції. Під час операції продовжувалась інфузія кетаміну 0,5 мг/кг/год, лідокаїну 1,0 мг/кг/год і дексмедетомідину 0,6 мкг/кг/год.

Вихідні дані у пацієнток БОА-групи не мали вірогідних відмінностей від показників пацієнток I та II груп.

5.1 Зміни параметрів гемодинаміки під час безопіоїдної анестезії

Для всебічного визначення впливу безопіоїдної анестезії на перебіг периопераційного періоду нами було досліджено в динаміці її вплив на показники центральної та периферичної гемодинаміки, які представлено у таблицях 5.1 та 5.2.

Таблиця 5.1

Зміни показників системної гемодинаміки на етапах дослідження у пацієнток групи безопіоїдної анестезії, M±SD

Етап дослідження	Показник			
	Систолічний АТ, мм рт. ст.	Діастолічний АТ, мм. рт. ст.	САТ, мм рт. ст.	ЧСС, уд./хв
1	123,0 ±12,1	75,0±7,7	90,2±7,9	75,2±8,9
2	127,9±8,4	82,8±5,7*	93,7±5,1	80,7 ±10,4
3	126,7±9,5	82,4±5,2*	93,4±4,7	86,3±5,3*
4	138,4±11,4*#	91,3±6,9*†#	96,6±5,2*†#	76,6±9,1†
5	118,5±7,9†#	71,9±6,1†#	83,3±7,1†#	73,3±8,5
6	121,5±8,3	74, 2±7,4	83,5±7,6	78,1±10,3

Примітка. * – p<0,05 порівняно з 1 етапом; † – p<0,05 порівняно з 2 етапом; # – p<0,05 порівняно з попереднім етапом

Таблиця 5.2

Зміни показників центральної гемодинаміки на етапах дослідження у пацієнток групи безопіоїдної анестезії, M±SD

Етап дослідження	Показник			
	УОС, мл	ХОС, л/хв	СІ, л/хв/м^2	ЗПОС, дин×с×см$^{-5}$
1	72,8±6,8	5,6±0,7	3,2±0,3	1278,5±156,2
2	73,7±7,6	5,9±0,8	3,4±0,5	1299,3±168,1
3	74,4±7,7	6,1±0,6*	3,5±0,4*	1321,3±177,9
4	74,8±9,6	5,7±0,9	3,3±0,7	1396,7±190,0
5	69,1±7,8	5,2±0,6	3,1±0,8	1288,9±189,3
6	67,9±9,7	5,3±0,7	3,0±0,5	1301,3±179,6

Примітка. * – p<0,05 порівняно з 1 етапом; † – p<0,05 порівняно з 2 етапом

Аналіз показників системної та центральної гемодинаміки встановив, що на відміну від I та II груп у жінок при надходженні до операційної (2 етап) не відбувалося суттєвих змін параметрів системної та центральної гемодинаміки. Пацієнтки були відносно спокійними при доставленні в операційну, що і супроводжувалося відсутністю статистично достовірних змін цих показників, хоча і спостерігалася певна тенденція до їх підвищення. Так, АТс підвищувався на 3,98% (p=0,165), а АТд – на 10,4% (p=0,046), що закономірно підвищувало САТ – на 3,8% (p=0,084) порівняно з передопераційним етапом дослідження. Також спостерігалася певна тенденція до прискорення ЧСС на 7,3% (p=0,072). Даний факт можливо пояснити тим, що на відміну від інших груп спостереження в III групі додатково за 2 години до початку операції пацієнтки отримували перорально 600 мг габапентину, який часто викликає седативний і заспокійливий ефект [167]. і додатковою інфузією дексемедетомідину, що позитивно відбивалося на психологічному стані пацієнток.

Відсутність суттєвих змін показників системної гемодинаміки закономірно не призводила до клінічно та статистично значимих змін з боку центральної та периферичної гемодинаміки на цьому етапі (див. табл. 5.2), що свідчило про збереження еукінетичного типу кровообігу.

Після індукції та інтубації трахеї суттєвих змін артеріального тиску, як систолічного так і діастолічного, у порівнянні з 2 етапом ми не спостерігали проте, хоча вони були дещо вищими у порівнянні з передопераційним етапом. Так, АТс залишався на 3,0% вищим за норму (p=0,128), а АТд був достовірно вищим на 9,8% у порівнянні з передопераційним етапом, при цьому САТ залишався майже незмінним. ЧСС на 3 етапі дослідження достовірно зростала на 14,7% (p=0,037) у порівнянні з 1 етапом дослідження, що, скоріш за все, було пов'язано з відсутністю опіоїдного компоненту захисту і розвитком постінтубаційної реакції ССС у відповідь на маніпуляції на верхніх дихальних шляхах. Це підтверджується і динамікою показників центральної і периферичної гемодинаміки на цьому етапі. Незважаючи на те, що УОС залишався сталим і не відрізнявся від показників 1 та 2 етапів дослідження, за рахунок

розвитку помірної тахікардії відбувалося достовірне зростання ХОС і, відповідно, СІ у порівнянні з нормою на 8,92% (p=0,046) та 9,37% (p=0,047) відповідно. ЗПОС також зростав на 3,34% у порівнянні з вихіднім станом, однак ці зміни не були достовірними. Даний факт свідчить про формування тенденції до розвитку гіперкінетичної реакції ССС у відповідь на інтубацію трахеї.

Найбільш суттєві гемодинамічні зміни ми спостерігали при застосуванні запропонованої схеми БОА під час гістеректомії. Так, на цьому етапі відзначалося достовірне зростання АТс, АТд та САТ у порівнянні з усіма попередніми етапами, при чому найбільш суттєвою була різниця у порівнянні з 1 етапом дослідження, де АТс збільшувався на 12,5% (p=0,037), АТд на 21,7% (p=0,021), а САТ на 7,1% (p=0,044), при цьому ЧСС нормалізувалася і була нижчою на 11,3% (p=0,040) у порівнянні із попереднім етапом дослідження (див. табл 5.1). УОС на цьому етапі залишався незмінним, а ХОС та СІ мали незначну тенденцію до зниження на 6,6% та 5,8% у порівнянні з 3 етапом дослідження, однак ці зміни не були статистично значущими. ЗПОС дещо зростав на 17,3%, однак ці зміни не були статистично значущими (p=0,071) (див. табл. 5.2).

Вказані зміни артеріального тиску можуть свідчити про можливу наявність недостатнього ноцицептивного захисту під час травматичного етапу операції, а нормалізація ЧСС, скоріш за все, пояснюється фармакологічним впливом інфузії лідокаїну та декседетомідину.

Через 2 та 24 години післяопераційного періоду всі показники системної та центральної гемодинаміки сягали нормальних значень (див. табл. 5.1 та 5.2) і фактично не відрізнялися від передопераційних значень, що свідчило про повну стабілізацію серцево-судинної системи впродовж першої післяопераційної доби.

Таким чином, вищезазначене вказує, що проведення БОА супроводжується недостанім захистом під час інтубації трахеї та гістеректомії, що вимагає подальшого ретельного дослідження запропонованого методу анестезіологічного забезпечення.

5.2 Зміни варіабельності серцевого ритму під час безопіоїдної анестезії

Виявлена динаміка показників центральної гемодинаміки в певний мірі впливала і на зміни параметрів ВСР. Після надходження пацієнтки до операційної, потужність наднизькочастотного спектру (VLF) була вищою на 32,2% за передопераційний рівень, однак дані зміни не були ні клінічно, ані статистично значимими. На цьому етапі спостерігалася така ж тенденція до зростання напруження як СНС, так і ПНС. Так, LF достовірно зростала на 91,3%, а HF на 64,0%, при цьому відношення LF/HF збільшувалося до 1,46±0,33 у.о. що підтверджує певне превалювання симпатичної ланки ВНС у обстежених жінок в очікуванні операції.

Найбільш суттєві зміни ВСР ми спостерігали на 3 та 4 етапах спостереження, що підтверджувало гіпотезу, стосовно недостатнього протективного впливу БОА. Так, на цьому етапі було виявлено активацію вегетативної нервової системи, як симпатичної, так і парасимпатичної її ланок (табл. 5.3). Це проявлялося достовірним зростанням потужності низькочастотного спектру (VLF) після інтубації трахеї в 1,73 рази (p=0,037) та 1,3 рази (p=0,047) у порівнянні з передопераційним та доопераційним станом відповідно.

Таблиця 5.3

Показники варіабельності серцевого ритму на етапах дослідження у пацієнток групи безопіоїдної анестезії, M±SD

Етап дослідження	Показник			
	VLF (мс^2)	LF (мс^2)	HF (мс^2)	LF/HF (у.о.)
1	440,2±228,7	197,0±122,2	157,9±104,2	1,23±0,41
2	581,8±279,6	377,1±174,3*	259,0±101,2*	1,46±0,33*
3	633,9±217,3*	311,1±182,5*	313,3±122,9*	1,93±0,45*†
4	720,2±266,7*	641,4±201,2*†	301,5±112,9*	1,96±0,49*†
5	509,8±177,6	244,9±111,7#	184,5±93,9#	1,33±0,39†#
6	572,5±188,3	192,8±144,6	147,7±114,5	1,29±0,35†

Примітка. * – p<0,05 порівняно з 1 етапом; † – p<0,05 порівняно з 2 етапом; # – p<0,05 порівняно з попереднім етапом.

Ще більш суттєвими були зміни низькочастотної складової спектру (LF), яка у порівнянні з передопераційними значеннями збільшувалася на 310,2% ($p<0,001$), при цьому складова високочастотного спектру (HF) також зростала з 157,9±104,2 мс^2 до 313,3±122,9 мс^2 ($p<0,001$), що вказувало на активацію і ПНС, з переважним напруженням СНС, на що вказувало зростання коефіцієнту LF/HF в 1,56 рази ($p=0,006$).

Аналізуючи динаміку показників ВСР на четвертому – найбільш травматичному етапі операції, ми відмітили відсутність суттєвих змін у показниках ВСР, у порівнянні із попереднім етапом дослідження. Так, значення VLF, LF, HF та співвідношення LF/HF достовірно не відрізнялися від показників 3 етапу, однак суттєво перевищували показники передопераційного етапу дослідження. Так, VLF на цьому етапі незначно знижувався з 761,9±217,3 мс^2 до 720,2±266,7 мс^2 ($p=0,643$) у порівнянні з попереднім етапом і залишався достовірно вищим на 63,6% ніж на 1 етапі дослідження. Подібна динаміка спостерігалася і при вивченні змін показників низкочастотного (LF) та високочастотного (HF) спектрів ВСР. Так, LF і HF на цьому етапі перевищували передопераційні показники на 225,5% ($p<0,001$) і на 90,9% ($p=0,012$) відповідно, а співвідношення LF/HF також залишався вищим на 59,3% ($p=0,028$). Даний факт підтверджує, що застосування БОА не забезпечує достатню стрес-протекцію під час інтубації та травматичного етапу операції, що супроводжується напруженням ВНС і, в першу чергу, її симпатичної ланки.

У ранньому післяопераційному періоді (через 2 та 24 години після закінчення операції) ми спостерігали достовірне зниження усіх показників ВСР у порівнянні із 3 та 4 етапами дослідження. Всі показники ВСР на цих етапах дослідження достовірно не відрізнялись від нормальних (передопераційних) показників, що вказує на нормалізацію діяльності вегетативної нервової системи. Це опосередковано також свідчить, що застосовувана безопіоїдна методика анестезії в подальшому забезпечувала адекватну післяопераційну аналгезію.

5.3 Динаміка стрес-гормонів та показників запалення під час безопіоїдної анестезії

Для підтвердження вищенаведених результатів ми провели подальше вивчення рівня стрес-гормонів (кортизолу та адреналіну) і динаміки глікемії на досліджуваних етапах.

Як було вже показано у параграфах 5.1 та 5.2 на відміну від пацієнток ОБА та МОА груп при поступленні пацієнток до операційної спостерігалася дещо менша активація симпато-адреналової системи, що підтверджувалося відсутністю достовірних змін у вмісті кортизолу та адреналіну на цьому етапі дослідження, хоча і спостерігалося незначне підвищення рівня адреналіну на 22,1% (p=0,085) (рис. 5.1).

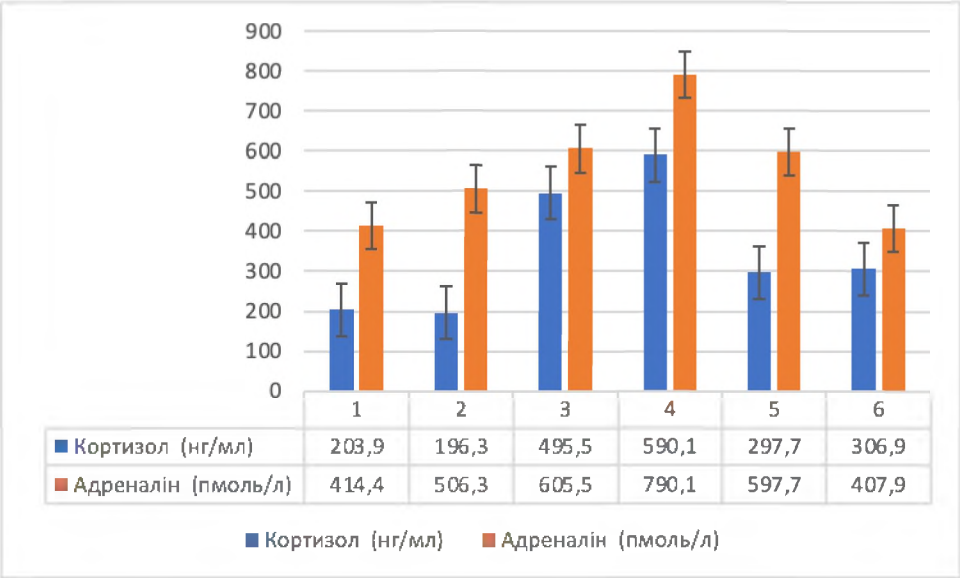

Рисунок 5.1. Динаміка гормонів симпато-адреналової системи на етапах дослідження у пацієнток з безопіоїдною анестезією

Найбільш суттєві зміни у вмісті кортизолу і адреналіну, що характеризують стрес-відповідь, ми спостерігали саме на 3 та 4 етапах дослідження. Так, у відповідь на інтубацію трахеї рівень кортизолу достовірно зростав у 2,52 рази (p<0,001), а вміст адреналіну збільшувався на 46,1% (p=0,033), що пояснює розвиток гіперкінетичної реакції ССС і напруженням СНС (див. табл. 5.1-5.3). Достатньо високі рівні стрес-гормонів спостерігалися і під час травматичного

етапу операції (гістеректомії). Так, рівень кортизолу залишався підвищеним і на 190,6% ($p<0,001$) перевищував норму. Подібно до динаміки змін вмісту кортизолу, на 4 етапі дослідження ми спостерігали подальше зростання рівня адреналіну, який перевищував у 1,91 рази ($p=0,031$) передопераційний і в 1,56 рази ($p=0,038$) доопераційний рівень. Даний факт підтверджує, що на превеликий жаль, запропонована методика БОА не забезпечує адекватної стрес-протекції під час інтубації трахеї та виконання гістеректомії.

Через дві години після операції відмічалося суттєве зниження рівня кортизолу у порівнянні із 3 та 4 етапами дослідження на 40,0% ($p=0,047$) та 49,6% ($p=0,044$) відповідно, хоча він і залишався вищим за норму на 46,0%, однак ця відмінність не була достовірною ($p=0,071$). Подібна динаміка спостерігалася і при дослідженні рівня адреналіну. Так, через 2 години після операції спостерігалося зниження його рівня на 24,4% ($p=0,048$) у порівнянні із попереднім етапом, хоча він і залишався достовірно вищим на 44,2% за норму ($p=0,043$). Через 24 години після операції концентрація кортизолу знизилася до 306,9±177,4 нг/мл, а адреналіну до 407,9±137,4 пмоль/л і фактично не відрізнялися від норми.

Відносно подібною була і динаміка рівня глікемії, яку ми також розглядали у якості маркера стрес-відповіді (рис. 5.2). Як видно з рисунку, на 2 та 3 етапах дослідження простежувалася чітка тенденція до зростання рівня глікемії у порівнянні з передопераційним рівнем, однак ці зміни не були статистично значущими. На 4 – найбільш травматичному етапі операції ми спостерігали достовірне збільшення рівня глікемії до 5,77±1,34 ммоль/л, що на 25,4% ($p=0,038$) було вищим за норму. Це також опосередковано вказувало на недостатню стрес-протекцію застосованого метода безопіоїдної анестезії. Після завершення оперативного втручання відмічалася тенденція до нормалізації рівня глікемії. Так, через 2 години після закінчення операції рівень глюкози в сироватці крові зменшувався до 4,97±0,97 ммоль/л, а через добу після операції рівень глікемії повністю нормалізувався (4,31±0,65 ммоль/л) і статистично не різнився від передопераційних значень.

Рисунок 5.2. Динаміка рівня глікемії на етапах дослідження у пацієнток з безопіоїдною анестезією

Вивчення динаміки змін показників запальної відповіді показала, що на першу добу після операції не спостерігалася суттєвих змін лейкоцитозу. Вміст лейкоцитів мав недостовірну тенденцію до зростання на 11,6% (p=0,076), а ЛІІ перевищував норму на 87,2% (p<0,001). Збільшення ЛІІ відбувалося за рахунок зменшення лімфоцитів на 29,5% (p=0,037), що вказувало на певну активацію запальних процесів у відповідь на операційну травму (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Динаміка показників запалення на етапах дослідження у пацієнток з безопіоїдною анестезією, M±SD

Етап дослідження	Показник			
	Лейкоцити, $\times 10^9$/л	Гранулоцити, %	Лімфоцити, %	ЛІІ
Перед операцією	6,1±0,5	65,2±7,9	30,9±5,6	0,94±0,42
Через 24 години після операції	6,7±0,6	72,8±11,1	22,1±5,7*	1,76±0,55*

Примітка. * – p<0,05 порівняно з доопераційним етапом.

При застосуванні БОА через добу після операції, на відміну від пацієнток I та II груп дослідження ми спостерігали незначну і недостовірну тенденцію до зростання вмісту IL-6 та IL-10 на 39,1% та 30,0% відповідно у порівнянні з передопераційним етапом (табл. 5.5), що закономірно супроводжувалось незначним збільшенням співвідношення IL-6/IL-10 на 5,7%.

Таблиця 5.5

Динаміка цитокінів на етапах дослідження у пацієнток з безопіоїдною анестезією, M±SD

Етап дослідження	Показник		
	IL-6, пг/мл	IL-10, пг/мл	IL-6 / IL-10
Перед операцією	1,56±0,38	3,03 ±1,41	0,52±0,15
Через 24 години після операції	2,17±0,85	3,94±1,12	0,55±0,24

Однак, всі вищезазначені зміни не були статистично значущими, що вказувало на відсутність суттєвої активації імунної відповіді.

5.4 Динаміка інтенсивності больового синдрому та якість безопіоїдної анестезії

Для оцінки якості застосованого методу безопіоїдної анестезії, як і в попередніх групах дослідження, ми провели оцінку перебігу післяопераційного періоду і якість післяопераційної аналгезії. Так, при застосуванні БОА спонтанне дихання після закінчення операції відновлювалося в середньому через 7,4 (0 – 17) хв, а екстубація трахеї була проведена через 9,8 (1 – 19) хв. Загальна тривалість операції склала 93,4±28,4 хв, а тривалість анестезії – 107,3±34,8 хв, при цьому крововтрата склала 96,7±23,9 мл.

Дослідження інтенсивності больового синдрому (рис. 5.3) в ранньому післяопераційному періоді виявило, що через 1 годину після пробудження рівень болю за ВАШ становив 17±10 мм у спокої та 35±11 мм при рухах та

кашлі. Оцінка сили больових відчуттів за шкалою Scott показала наступні результати. Переважна більшість пацієнток (17 – 53,1%) оцінювали біль як «слабкий», однак 6 жінок (18,7%) визначали біль як «сильний», а двоє пацієнток (6,2%) скаржилися на «дуже сильний» біль незважаючи на «рятівне» введення 10 мг морфіну.

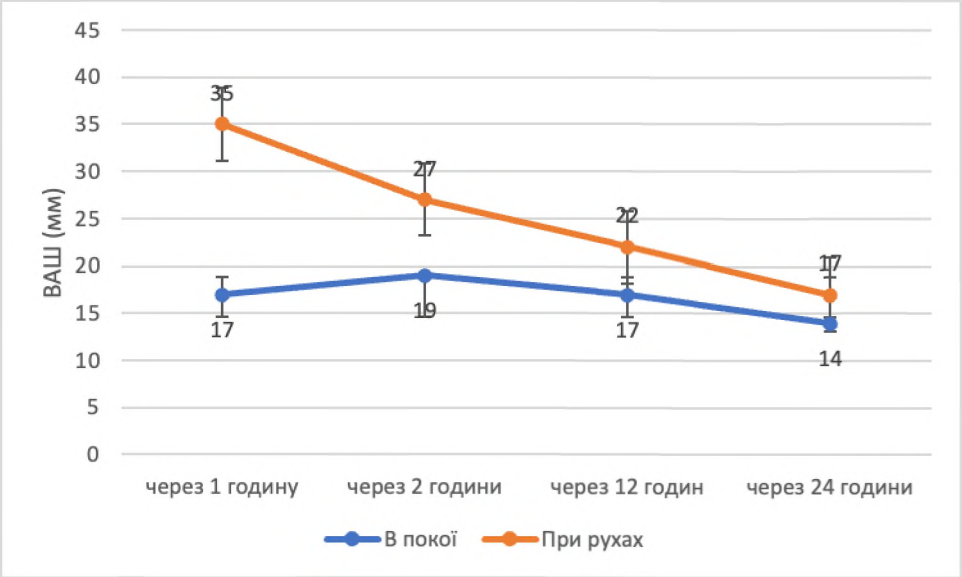

Рисунок 5.3. Динаміка больового синдрому у пацієнток з безопіоїдною анестезією

У 5 пацієнток (15,6%) спостерігався «помірний» больовий синдром, а у двох жінок (6,2%) біль взагалі був відсутній (рис. 5.4). На другу годину після операції суттєвої динаміки больового синдрому не спостерігалося. Так, інтенсивність болю в стані спокою жінки оцінювали у 19±10 мм, а при рухах – до 27±10 мм відповідно. Практично всі (17 – 53,1%) пацієнтки визначали свій біль, як «слабкий» та «помірний» (10 – 31,2%) і тільки 5 (15,7%) скаржилися на «сильний» післяопераційний біль. Через 12 годин після операції всі пацієнтки визначали свій біль як «слабкий» та «помірний», а рівень болю в стані спокою за ВАШ становив 17±10 мм , а при рухах – 22±10 мм. В подальшому інтенсивність болю продовжувала зменшуватися і через 24 години він дорівнював 14±5 мм в стані спокою і 17±6 мм при рухах (див. рис. 5.3).

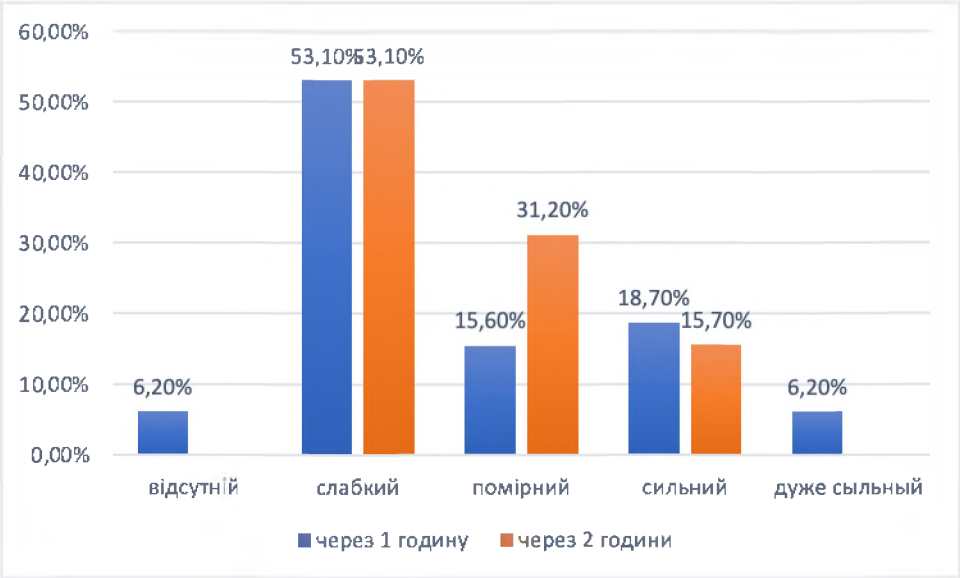

Рисунок 5.4. Оцінка сили болю через 1 та 2 години після операції у пацієнток з безопіоїдною анестезією

При застосуванні безопіоїдної анестезії час до першого введення морфіну становив 135,1±22,3 хв. Потреба у додатковому введенні морфіну була необхідна 9 пацієнткам (28,1%), а загальна його кількість склала 8,1±7,1 мг за добу.

При вивченні особливостей перебігу раннього післяопераційного періоду було встановлено, що у 1 пацієнтки (3,1%) спостерігалася нудота, а одна з жінок (3,1%) скаржилася на головокружіння. Інших побічних ефектів не спостерігалося. Таким чином, ускладнений перебіг раннього післяопераційного періоду спостерігався у двох хворих (6,2%).

Оцінка задоволеності пацієнтів щодо загальної анестезії при виписці зі стаціонару виявила, що переважна більшість пацієнток оцінили якість анестезії та раннього післяопераційного періоду як «відмінно» (26 – 81,2%) та «добре» (5 – 15,6%) і тільки одна жінка (3,1%) оцінила якість післяопераційного перебігу як «задовільно».

Висновок до розділу 5. Аналізуючи вищенаведене, ми можемо константувати, що проведення безопіоїдної анестезії не забезпечує достатнє знеболення і, відповідно, стрес-протекцію під час інтубації трахеї, що

супроводжується формуванням гіперкінетичної реакції ССС і напруженням ВНС, в першу чергу, її симпатичної ланки. Даний факт знаходить підтвердження достовірним зростанням стрес-маркерів (кортизолу і адреналіну) на цих етапах спостереження. Не зважаючи на певні недоліки у забезпеченні достатньої інтраопераційної аналгезії, проведення БОА супроводжується якісним знеболенням у ранньому післяопераційному періоді, що призводить до швидкої стабілізації стану пацієнток і відсутністю суттєвих змін з боку імунної системи. За оцінками якості перебігу післяопераційного періоду 81,2% пацієнток були повністю задоволені цим варіантом анестезії і оцінили його на «відмінно».

Дані, наведені у розділі, опубліковані в наступних роботах:

1. Зайченко СП, Ткаченко РО. Варіабельність серцевого ритму під час лапароскопічної гістеректомії в залежності від виду анестезії. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;3: 37-40.
2. Ткаченко РО, Зайченко СП, Рибін МС, Тян ОВ. Періопераційний період у пацієнтів при гінекологічних операціях. Медицина невідкладних станів. 2019;2:246.
3. Zaychenko S, Tkachenko R. Influence of different types of on the inflammatory response in laparoscopic hysterectomy. Sciencer Rise Med Sci. 2021;41(2):17–22.

РОЗДІЛ 6
ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ РІЗНИХ ВАРІАНТІВ АНЕСТЕЗІЇ ПРИ ЕНДОСКОПІЧНІЙ ГІСТЕРЕКТОМІЇ НА ПАРАМЕТРИ ГОМЕОСТАЗУ ТА ПЕРЕБІГ РАННЬОГО ПІСЛЯОПЕРАЦІЙНОГО ПЕРІОДУ

Як вже вказувалося у розділах 3, 4 та 5, кожний з варіантів застосовуваної анестезії мав певні особливості впливу на параметри гомеостазу, стрес-відповідь та перебіг раннього післяопераційного періоду. Тому для виявлення певних недоліків або переваг цих методів анестезіологічного забезпечення необхідне проведення ретельного порівняльного аналізу відмінностей у кожній з представлених груп обстеження, обравши у якості контролю – 1групу, де проводилася традиційна анестезія із застосуванням опіоїдів. Вихідні дані у пацієнток всіх груп не мали статистичних відмінностей (див. розділ 2), що дозволяло розглядати всі групи порівняння як статистично однорідні і проводити порівняльний статистичний аналіз змін для виявлення статистичних закономірностей впливу різних варіантів анестезії на досліджувані параметри.

Враховуючи, що досліджувані групи були статистично однорідними всі вихідні показники параметрів гомеостазу у пацієнток всіх груп на вихідному (передопераційному) – 1 етапі дослідження ми об'єднали і вважали їх за норму для досліджуваних жінок.

6.1 Вплив різних варіантів анестезії на параметри гемодинаміки

Аналізуючи зміни гемодинаміки в досліджуваних групах ми виявили, що напередодні оперативного втручання у пацієнток усіх груп спостерігався еукінетичний тип кровообігу, що проявлялася нормотензією, відсутністю тахікардії та нормальними показниками продуктивності серця та загального периферичного опору судин.

Враховуючи, що САТ є інтегральним показником артеріального тиску і залежить від змін, як систолічного, так і діастолічного тиску, для отримання більш цілісної картини змін артеріального тиску ми порівняли зміни саме САТ в різних групах. В залежності від варіанту анестезії були визначені статистично значущі зміни САТ на різних етапах дослідження (рис. 6.1).

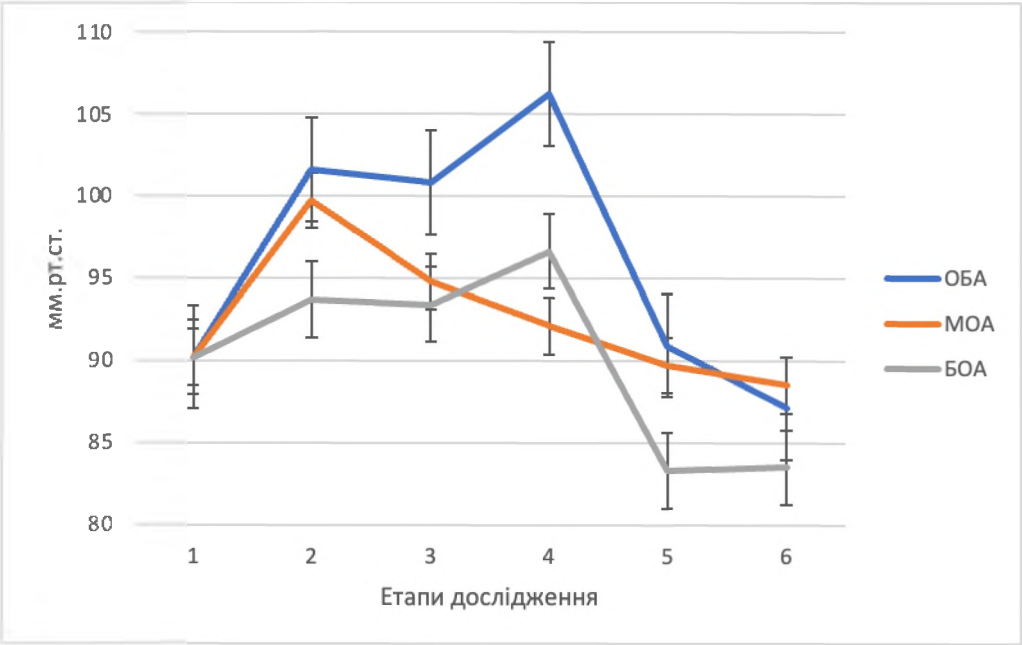

Рисунок 6.1. Динаміка САТ на різних етапах дослідження в залежності від виду анестезії.

Так, на 2 етапі дослідження, при надходженні хворих до операційної, в групах 1 та 2 спостерігалося більш високий рівень САТ у порівнянні з БОА-групою на 8,4% (p=0,037) та 6,4% (p=0,041) відповідно, що можливо було пов'язано з додаванням 600 мг габапентину за 2 години до операції пацієнткам 3 групи і супроводжувалося додатковим заспокійливим ефектом. Після індукції і інтубації трахеї у пацієнток ОБА-групи рівень САТ залишався незмінним і був достовірно вищим ніж у пацієнток 2 та 3 груп на 10,6% (p=0,032) та 10,7% (p=0,037) відповідно. Найбільш значущі відмінності у рівнях САТ в різних групах ми відмітили на 4 – травматичному етапі дослідження. Так, у пацієнток ОБА та БОА груп відзначалося зростання САТ,

в той час як при застосуванні малоопіоїдної анестезії спостерігалася чітка тенденція до його нормалізації. Найбільш значущим зростання САТ спостерігалося у пацієнток ОБА-групи, який достовірно був вищим на 11,5% (p=0,029), ніж у МОА-групі і на 10,6% (p=0,044) у порівнянні з БОА-групою. На відміну від пацієнток МОА-групи при застосуванні БОА також відзначалося зростання САТ на цьому етапі, який був вищим на 4,9% (p=0,059). У післяопераційному періоді спостерігалася нормалізація САТ у 1 та 2 групах спостереження, однак у пацієнток БОА-групи через 2 години після завершення операції цей показник був достовірно нижчим на 8,2% та 7,6% у порівнянні з 1 та 2 групою відповідно.

Дослідження за динамікою ЧСС в залежності від виду анестезії показали, що її зміни були дещо подібними у пацієнток всіх груп (рис. 6.2), хоча і мали певні групові відмінності.

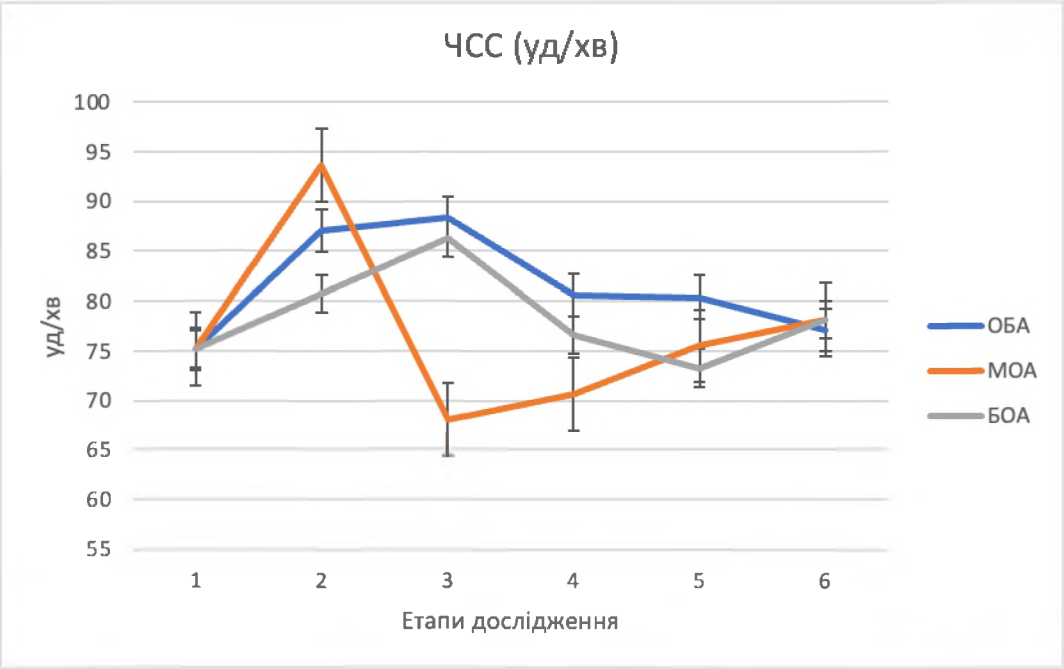

Рисунок 6.2. Динаміка ЧСС на різних етапах дослідження в залежності від виду анестезії.

Так, при поступленні пацієнток до операційної спостерігалася статистично значуща тахікардія у пацієнток 1 та 2 груп, у порівнянні з 3 групою, що

скоріш за все, було пов'язано із більш спокійним емоційним станом цих жінок. Однак, у пацієнток МОА-групи в подальшому (на 3 та 4 етапах) ми спостерігали нормалізацію ЧСС, в той час, як у пацієнток ОБА та БОА-груп показники ЧСС були дещо вищими, хоча ці відмінності були недостовірними і не мали клінічного значення, бо також знаходилися в межах норми. У післяопераційному періоді показники ЧСС також знаходилися в межах норми у всіх пацієнток, однак у жінок 1 групи через 2 години (5 етап) ми відмітили достовірно більш високі показники ЧСС, що, скоріш за все, було пов'язано з недостатньою аналгезією після операції.

Динаміка показників центральної гемодинаміки УОС, ХОС та СІ (рис. 6.3; 6.4; 6.5), хоча і статистично значуще змінювалася на етапах дослідження всередині груп, була подібною при всіх варіантах анестезіологічного забезпечення. Тільки у пацієнток 3 групи, яким проводили БОА, під час травматичного етапу операції (4 етап) спостерігалися більш високі показники УОС, ХОС та СІ ($p<0,05$), що можливо було пов'язано із стимулюючим впливом на ССС інфузії кетаміну або недостатнім знеболенням.

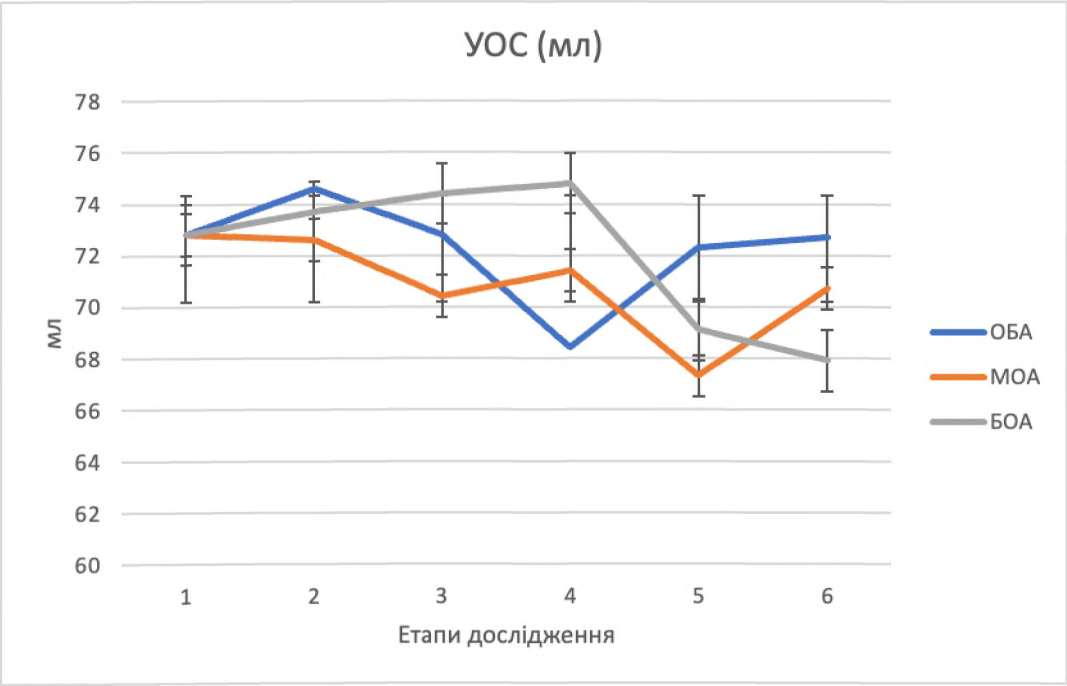

Рисунок 6.3. Динаміка УОС на різних етапах дослідження в залежності від виду анестезії

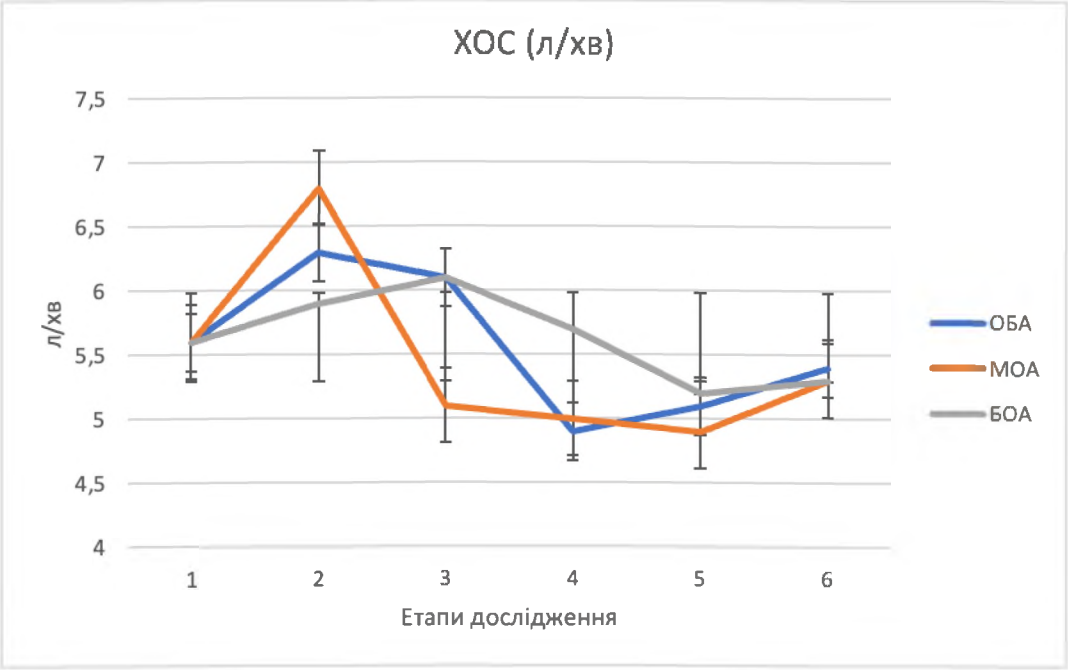

Рисунок 6.4. Динаміка ХОС на різних етапах дослідження в залежності від виду анестезії

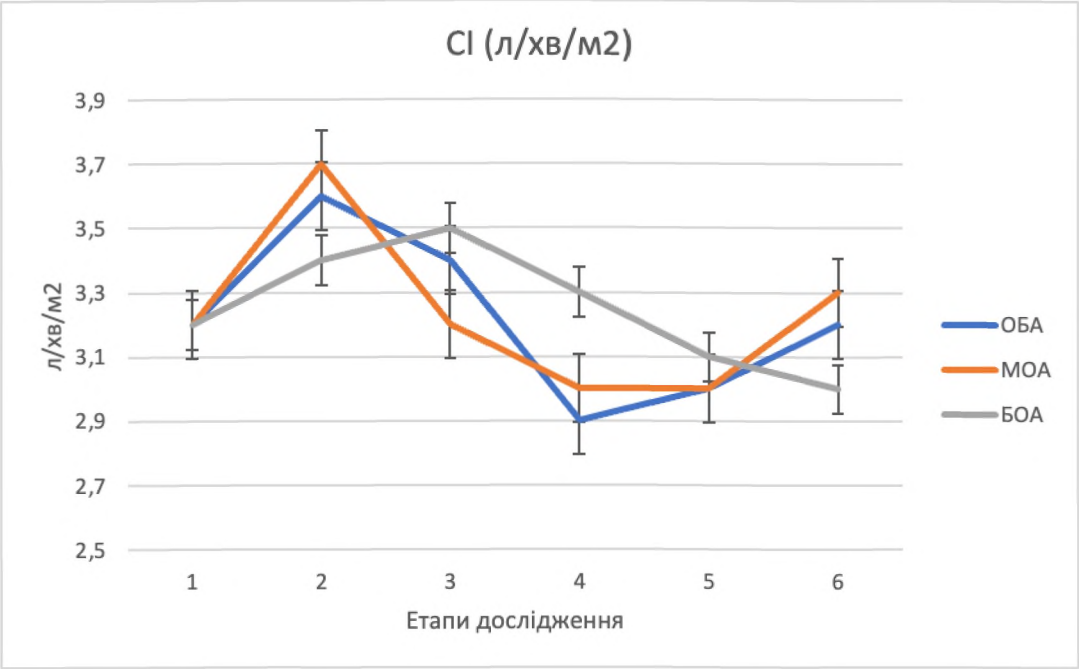

Рисунок 6.5. Динаміка CI на різних етапах дослідження в залежності від виду анестезії

Динаміка ЗПОС також була подібною в досліджуваних групах, і не мала статистично значущих відмінностей між групами, однак на 4 етапі дослідження

ЗПОС був суттєво вищим (p<0,05), ніж у пацієнток 2 та 3 групи (рис. 6.6).

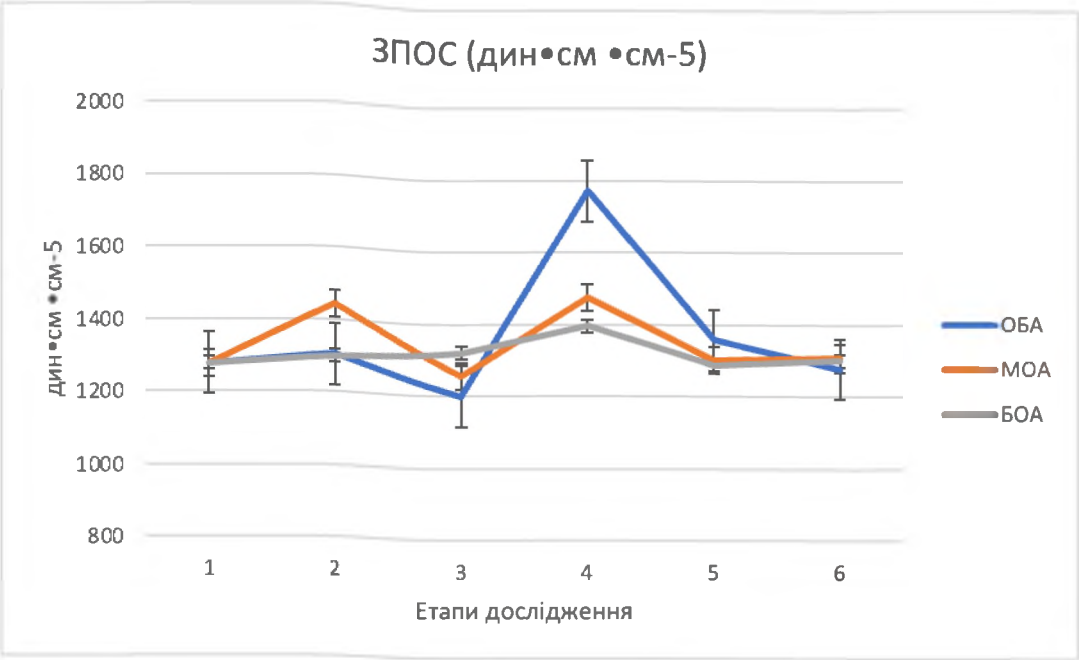

Рисунок 6.6. Динаміка ЗПОС на різних етапах дослідження в залежності від виду анестезії

Таким чином, зміни показників гемодинаміки при різних варіантах анестезії хоча і мали певні статистичні відмінності на деяких етапах спостереження, однак не мали клінічного значення, що свідчить про адекватність анестезіологічного забезпечення в усіх групах дослідження. Проте у пацієнток 2 групи, яким проводилася малоопіоїдна анестезія із додатковим застосуванням кетаміну та лідокаїну, спостерігалися більш стабільні показники гемодинаміки.

6.2 Вплив різних варіантів анестезії на варіабельність серцевого ритму

Виявлена динаміка змін показників центральної гемодинаміки в певний мірі впливала і на зміни параметрів ВСР. Так на 2 етапі дослідження потужність наднизької складової спектру (VLF) була достовірно вищою на 28,7% (p=0,046) ніж у 3 групі і достовірно не відрізнялася від показника 1

групи. Це свідчило про церебральний ерготропний вплив на серцевий ритм, пов'язаний, в першу чергу, з психо-емоційним напруженням у пацієнток ОБА та МОА-груп в очікуванні операції (рис. 6.7).

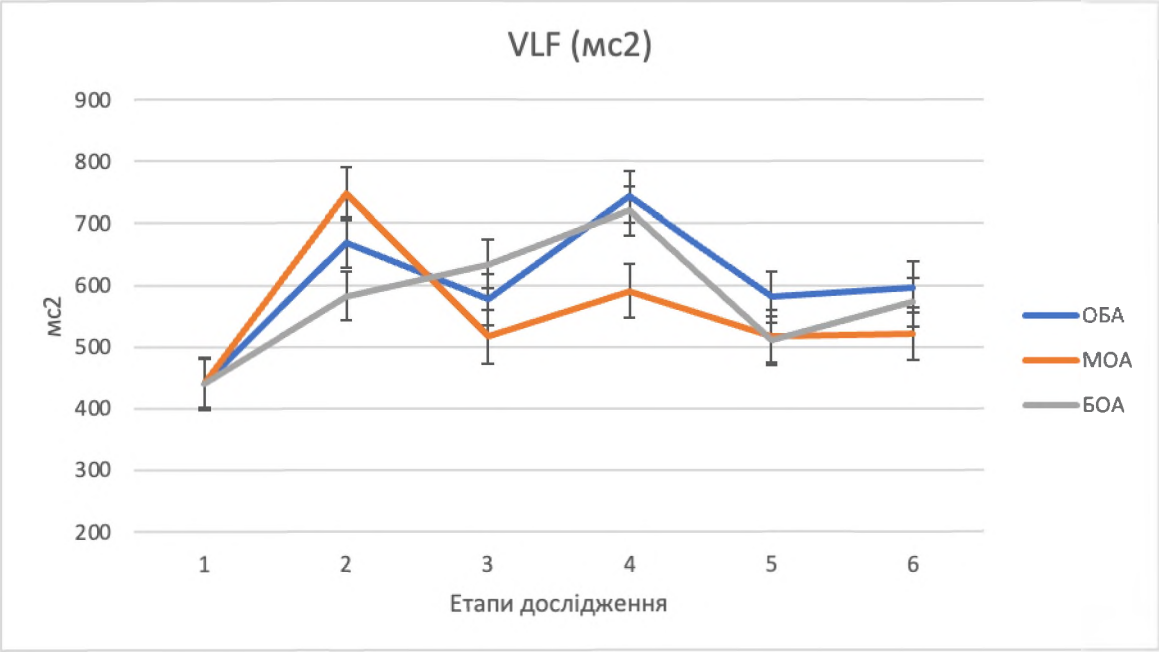

Рисунок 6.7. Динаміка VLF на різних етапах дослідження в залежності від виду анестезії

Після індукції і інтубації трахеї цей показник у 1 та 2 групах знижувався, що опосередковано підтверджувало саме емоційний вплив на серцевий ритм. Під час травматичного етапу операції, ми спостерігали достовірне зростання VLF у пацієнток ОБА- та БОА-груп, в той час, як у жінок МОА-групи він залишався сталим, що опосередковано може свідчити про недостатню анестезію на цьому етапі в 1 та 3 групах.

Після закінчення операції – на 5 та 6 етапах спостереження, VLF знижувався майже до передопераційного рівня і не мав статистичної відмінності між досліджуваними групами.

Подібна динаміка спостерігалася і при дослідженні змін LF та HF (рис. 6.8 та 6.9), що вказувало на напруження як симпатичної, так і парасимпатичної ланок ВНС у жінок МОА- та ОБА-груп на 2 етапі, та ОБА- і БОА-

груп під час гістеректомії.

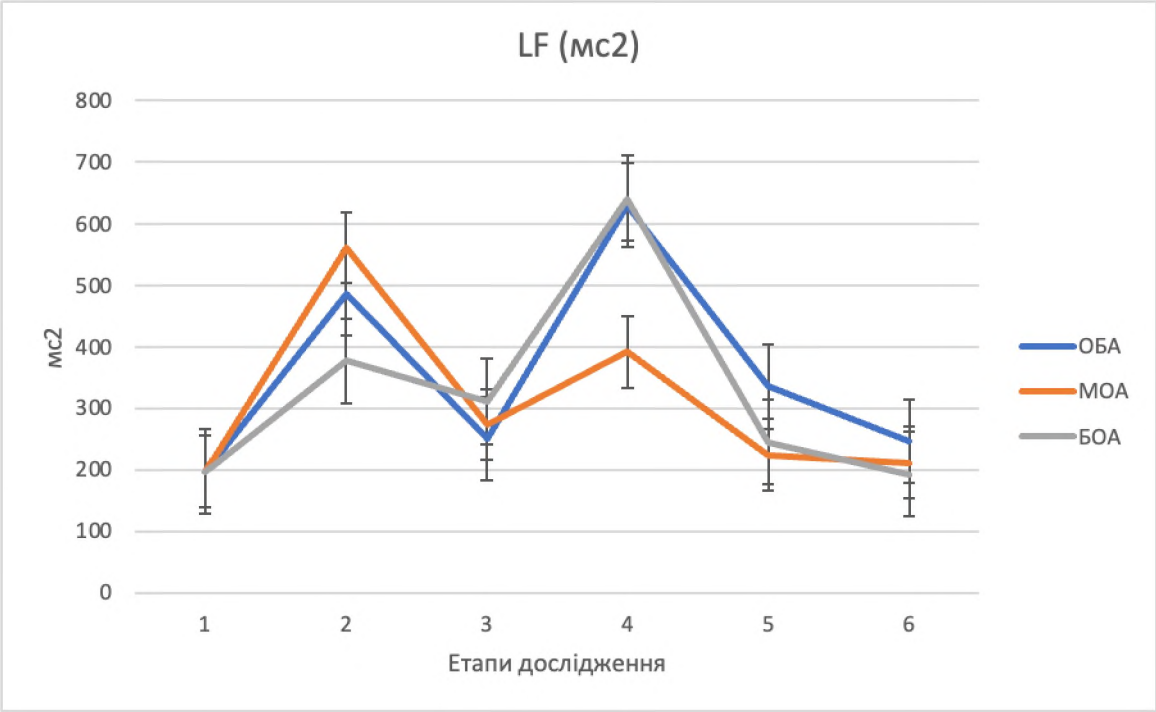

Рисунок 6.8. Динаміка LF на різних етапах дослідження в залежності від виду анестезії

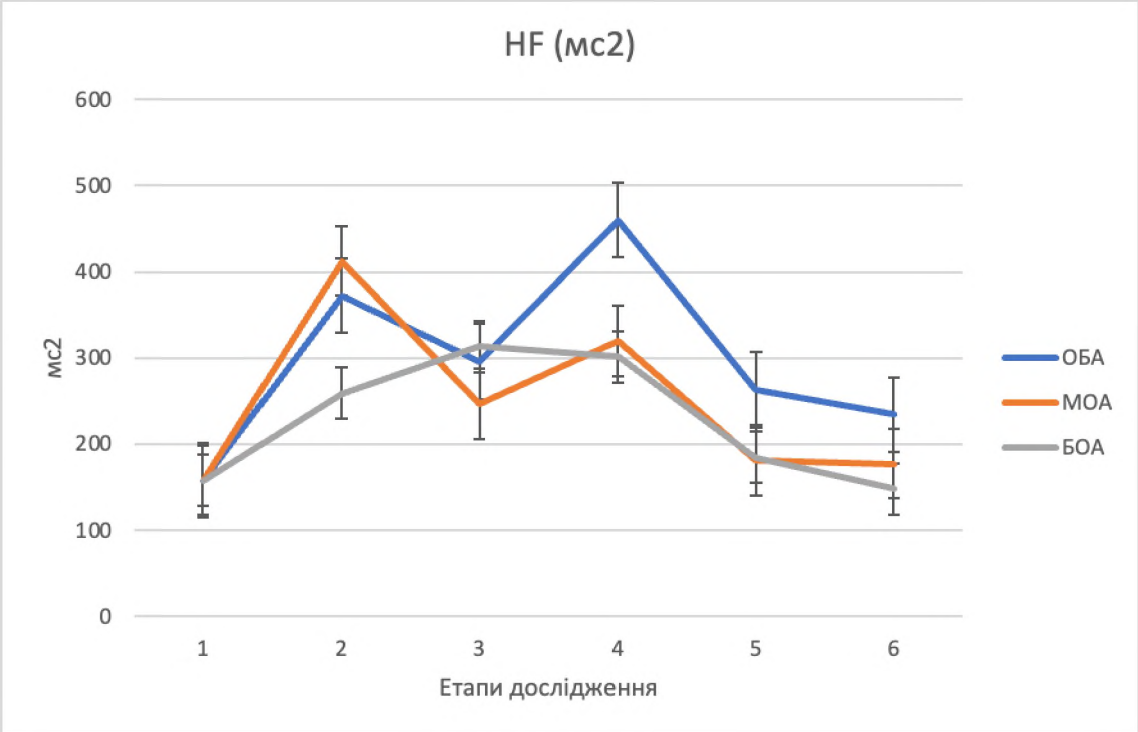

Рисунок 6.9. Динаміка HF на різних етапах дослідження в залежності від виду

анестезії

Через 2 години після операції у пацієнток 2 та 3 груп ці показники (LF та HF) поверталися до передопераційного рівня, а в 1 групі залишалися достовірно вищими, що могло опосередковано вказувати на недостатню якість післяопераційної аналгезії у цих хворих. Через 24 години всі показники відповідали передопераційному рівню і не мали міжгрупових статистичних відмінностей.

Вивчення динаміки співвідношення LF/HF на різних етапах дослідження в залежності від виду анестезії показало відсутність міжгрупових розбіжностей до початку операції та у післяопераційному періоді, однак, спостерігалися статистично значущі відмінності між групами під час операції (рис. 6.10). Так, у пацієнток 2 групи цей показник був практично сталим майже сталим на всіх етапах спостереження, в той час, як у жінок БОА-групи після індукції він достовірно був вищим на 80,3% (p=0,017) та 73,8% (p=0,031) ніж у 1 та 2 групах відповідно.

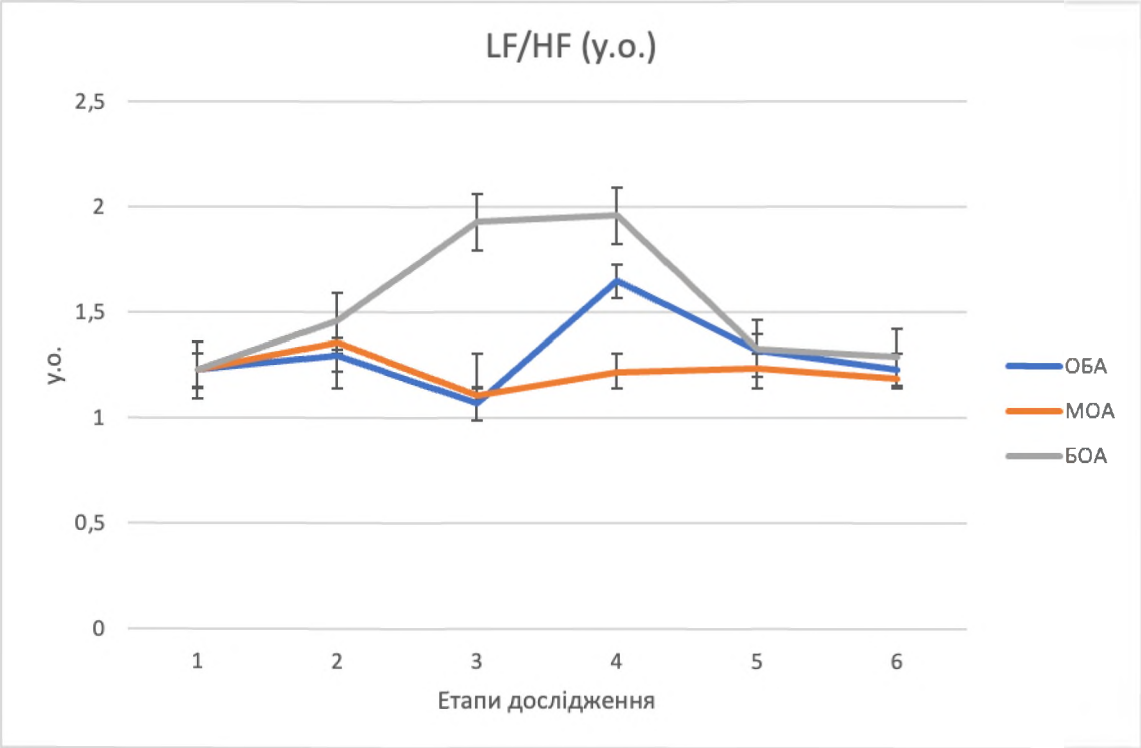

Рисунок 6.10. Динаміка співвідношення LF/HF на різних етапах дослідження в залежності від виду анестезії

Така ж картина зберігалася і на 4 етапі спостереження. Так, у 2 групі

співвідношення LF/HF було достовірно нижчим на 60,6% (p=0,033) ніж у 3 групі, і на 26,1% (p=0,042) у порівнянні з контрольною групою. Це вказує на активізацію симпатичної ланки ВНС у пацієнток БОА- та ОБА-груп під час гістеректомії.

6.3 Вплив різних варіантів анестезії на динаміку стрес-гормонів та показники запалення

Дослідження ендокринно-метаболічних змін, що характеризують реакцію на стрес, показало, що рівень кортизолу статистично суттєво змінювався на етапах дослідження в групах і залежав від варіанту анестезії (p = 0,038) (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Рівні кортизолу на етапах дослідження в залежності від типу анестезії (M±SD, нг/мл)

Етапи дослідження	Групи			P міжгрупове
	1	2	3	
1	203,7±96,6			
2	204,4±105,3	210,5± 99,1	196,3 ±79,4	P>0,05
3	194,6±126,5	189,9±80,7	495,5±211,8	P_{1-3} = 0,042 P_{2-3} = 0,031
4	395,5±261,2	408,9±220,1	590,1±230,4	P>0,05
5	496,5±182,2	340,1±195,6	297,7±153,3	P_{1-3} = 0,048
6	245,6±152,1	290,7±130,8	306,9±177,4	P>0,05

Пацієнти групи БОА після індукції та інтубації трахеї продемонстрували значне (p<0,05) підвищення рівня кортизолу на 155,4% та 160,9% порівняно з групами ОБА та МОА, що вказувало на недостатній рівень захисту від стресу, що можливо було пов’язано з відсутністю опіоїдів. Після завершення травматичного етапу операції (гістеректомія), незалежно від варіанту анестезії, рівень кортизолу достовірно перевищував передопераційний без статистичної різниці між групами (p = 0,759). Через дві години після операції у пацієнток

контрольної групи спостерігалося подальше підвищення концентрації кортизолу в крові, що перевищувало початкові значення на 142,9% (p = 0,043) і свідчило про неадекватне післяопераційне знеболення у цих пацієнтів. Пацієнтки з групи МОА та БОА мали тенденцію до зменшення кортизолемії. Найбільш значущим воно було у жінок БОА- групи, що вказувало на якісне післяопераційне знеболення. Через 24 години після операції рівень кортизолу знизився до передопераційного і не відрізнявся між групами (p=0,511).

Зміни рівня адреналіну були дещо подібними (табл. 6.2). Пацієнтки всіх груп після індукції та інтубації трахеї продемонстрували незначну тенденцію до підвищення рівня адреналіну порівняно з його передопераційним рівнем, що можна пояснити відносно високим передопераційним рівнем адреналіну через психоемоційний стрес перед операцією.

Таблиця 6.2

Рівні адреналіну на етапах дослідження в залежності від типу анестезії (M±SD, пмоль/л)

Етапи дослідження	Групи			P міжгрупове
	1	2	3	
1	414,4±104,6			
2	504,4±105,3	570,5±149,0	506,3 ±177,5	P>0,05
3	496,7± 126,5	529,5±180,7	505,5 ±111,8	P>0,05
4	676,5 ±169,6	608,9 ±120,1	790,1±230,4	P_{2-3} = 0,046
5	666,7± 202,4	544,1±155,6	597,7±143,7	P_{1-2} = 0,050
6	445,6±123,1	490,7±120,2	407,9±137,4	P>0,05

Після завершення операції, незалежно від варіанту анестезії, рівень адреналіну достовірно перевищував передопераційний зі статистичною різницею між групами ОБА та БОА, де рівень адреналіну був найнижчим і статистично не відрізнявся від передопераційної фази, яка вказувала на максимальний захист від стресу в групі БОА. На цьому ж етапі у жінок зі стандартною анестезією (1 група) спостерігалося подальше підвищення концентрації адреналіну в крові, що перевищувало початкові значення на

32,2% (p = 0,048), і свідчило про недостатнє післяопераційне знеболення у цих пацієнтів. Пацієнти з групи БОА та МОА мали тенденцію до зниження адреналінемії. Найбільш значущим він був у жінок групи БОА, що вказувало на адекватне знеболення на цьому етапі. Через 24 години після операції рівень адреналіну знизився до передопераційного, не відрізнявся між групами і був значно нижчим, ніж на попередньому етапі.

Зміни рівня глюкози були дещо подібними до динаміки кортизолу та адреналіну і мали певні міжгрупові відмінності і залежали від варіанту анестезії (рис. 6.11). Так, у пацієнток 3 групи під час операції спостерігалися дещо вищі показники вмісту глюкози у порівнянні з 1 та 2 групою, однак ці відмінності були статистично не значущими.

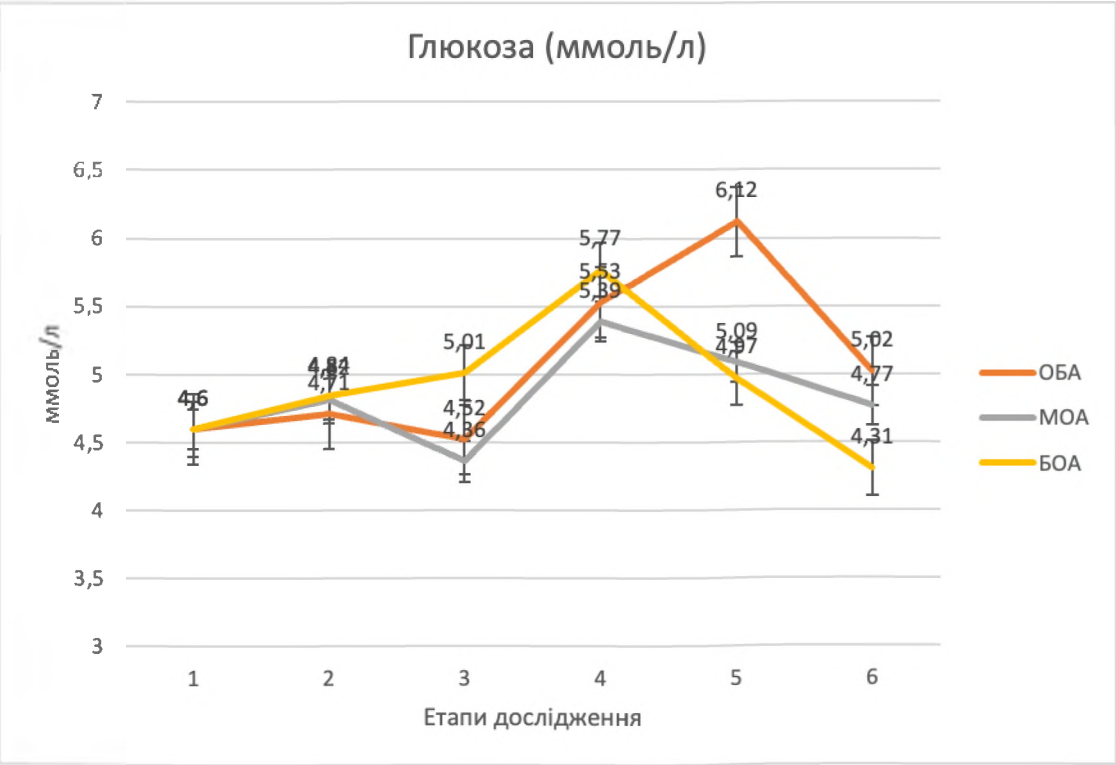

Рисунок 6.11. Динаміка рівня глікемії на різних етапах дослідження в залежності від виду анестезії.

Під час травматичного етапу хірургічного втручання, незалежно від варіанту анестезії, рівень глюкози в крові збільшувався від вихідного на 23,6% (рОБА = 0,047), 19,8% (рМОА = 0,076) та 24,4% (рБОА = 0,057). Через 2

години після операції у пацієнтів контрольної групи спостерігалося подальше підвищення концентрації глюкози в крові, причому її рівень перевищував передопераційний на 39,6% (p = 0,001) і був достовірно вищим ніж у жінок 2 та 3 груп. У пацієнтів групи МОА та групи БОА рівень глюкози на цьому етапі знижувався і не відрізнявся від вихідного (p = 0,212 та p = 0,155, відповідно). Через 24 години після операції, незалежно від варіанту анестезії, рівень глікемії знижувався і суттєво не відрізнявся від вихідного рівня.

Таким чином, застосування мультимодальної анестезії без опіоїдів забезпечувало адекватну аналгезію і захист від стресу в ранньому післяопераційному періоді, але під час травматичної фази операції (гістеректомія) рівень захисту від стресу був недостатнім, що супроводжується підвищенням рівня кортизолу та адреналіну на цьому етапі.

Більш якісний периопераційний захист виявився властивим малоопіоїдній анестезії, що супроводжується меншим викидом стрес-гормонів під час гістеректомії та в післяопераційному. Стандартна анестезія забезпечувала адекватний інтраопераційний захист, але супроводжується недостатнім знеболенням через 2 години після операції.

Порівняльний аналіз динаміки вмісту лейкоцитів та зміни лейкоцитарної формули в різних групах показав, що передопераційний стан пацієнток характеризувався відсутністю запалення і формуванням запалення низької інтенсивності через добу після операції і не залежав від варіанту застосовуваної анестезії (табл. 6.3). У всіх групах спостерігалося підвищення рівнів лейкоцитів і гранулоцитів та зменшення кількості лімфоцитів, що однак не мало клінічного значення і не виходило за межи референтних значень. За рахунок зростання кількості гранулоцитів і зменшення лімфоцитів спостерігалося підвищення ЛІІ від 87,2% (p<0,001) до 190,4% (p<0,001) у порівнянні з передопераційним станом, причому найбільш значущим підвищення ЛІІ відзначалося у хворих контрольної групи до 2,73±0,87 у.о., який достовірно був вищим на 55,1% (p=0,048) ніж у пацієнток 3 групи, що опосередковано вказує на найменшу активізацію запальної відповіді у хворих,

яким проводилася безопіоїдна анестезія.

Таблиця 6.3

Динаміка вмісту лейкоцитів на етапах дослідження в залежності від типу анестезії, M±SD

Групи	Показник							
	Лейкоцити, $\times 10^9$/л		Гранулоцити, %		Лімфоцити, %		ЛІІ, у.о.	
Етапи	Перед операцією	Через 24 години після операції	Перед операцією	Через 24 години після операції	Перед операцією	Через 24 години після операції	Перед операцією	Через 24 години після операції
1	6,1±0,5	7,1±0,8*	65,2±7,9	73,6±8,9*	30,9±5,6	22,2±3,9*	0,94±0,42	2,73±0,87*
2		6,9±0,4*		71,1±7,8		24,7±4,2*		2,01±1,01*
3		6,7±0,6		72,8±11,1		22,1±5,7*		1,76±0,55*
P міжгрупове		P>0,05		P>0,05		P>0,05		P_{1-3} = 0,048

Примітка. * – p<0,05 порівняно з доопераційним етапом.

Аналіз динаміки змін вмісту цитокінів на першу післяопераційну добу показав, що в усіх групах порівняння спостерігалося зростання рівня прозапального IL-6 від 28,8% до 92,9% і залежало від виду анестезії. Найсуттєвішим зростання IL-6 відзначалося у хворих, яким проводили МОА і було достовірно вищим ніж у контрольній групі (p=0,044) (табл. 6.4).

Досить цікавою була динаміка змін рівнів протизапального IL-10 в різних групах. Аналіз показав, що рівень протизапального IL-10 статистично значуще змінювався на етапах дослідження всередині груп та залежав від виду анестезії. У пацієнток, яким проводили стандартну анестезію через 24 години після операції відзначалося зниження IL-10 на 22,8% (p=0,469) від передопераційного рівня, при цьому у жінок 2 та 3 групи він зростав на 66,3% (p=0,039) та 30,0% (p=0,378) відповідно. Найбільш суттєвим підвищення рівня

протизапального IL-10 спостерігалося у пацієнток МОА-групи і достовірно було вищим на 115,4% (p=0,036) ніж в контрольній групі.

Зростання вмісту прозапального цитокіну IL-6 у всіх групах і паралельне зростання протизапального IL-10 в 2 та 3 групах, з одночасним його зниженням в 1 групі призвело до достовірного зростання співвідношення IL-6/IL-10 в контрольній групі. Цей показник був достовірно вищим ніж 2 та 3 групі на 42,3% (p=0,043) та 52,7% (p=0,041) відповідно, в той час, як співвідношення IL-6/IL-10 в цих групах не відрізнялося від вихідного стану. Даний факт може бути пов'язаний з певною протизапальною дією кетаміну та лідокаїну, інфузія яких проводилася в 2 та 3 групах, що збігається з дослідженнями S. Van der Wal та співавтори (2015) та E.M. do Vale та співавтори (2016) [160, 85].

Таблиця 6.4

Динаміка цитокінів на етапах дослідження в залежності від типу анестезії, M±SD

<table>
<tr><th rowspan="2">Групи</th><th colspan="6">Показник</th></tr>
<tr><th colspan="2">IL-6, пг/мл</th><th colspan="2">IL-10, пг/мл</th><th colspan="2">IL-6 / IL-10</th></tr>
<tr><th>Етапи</th><th>Перед операцією</th><th>Через 24 години після операції</th><th>Перед операцією</th><th>Через 24 години після операції</th><th>Перед операцією</th><th>Через 24 години після операції</th></tr>
<tr><td>1</td><td rowspan="3">1,56±0,38</td><td>2,01±0,47*</td><td rowspan="3">3,03 ±1,41</td><td>2,34±1,19</td><td rowspan="3">0,52±0,15</td><td>0,84±0,22*</td></tr>
<tr><td>2</td><td>3,01±0,72*</td><td>5,04±1,79*</td><td>0,59±0,21</td></tr>
<tr><td>3</td><td>2,17±0,85</td><td>3,94±1,12</td><td>0,55±0,24</td></tr>
<tr><td colspan="2">P міжгрупове</td><td>P_{1-2} = 0,044</td><td></td><td>P_{1-2} = 0,036</td><td></td><td>P_{1-2} = 0,043
P_{1-3} = 0,041</td></tr>
</table>

Примітка. * – p<0,05 порівняно з доопераційним етапом.

Таким чином, застосування малоопіоїдної і безопіоїдної анестезії супроводжується меншою активацією запальної відповіді при лапароскопічній гістеректомії ніж проведення стандартної анестезії, що можливо пов'язане з

протизапальною дією кетаміну і лідокаїну, інфузія яких проводилася саме в цих групах.

6.4 Вплив різних варіантів анестезії на динаміку інтенсивності больового синдрому та якість перебігу периопераційного періоду

Одним важливих моментів які свідчать про якість тих чи інших методів периопераційної анестезії/аналгезії є визначення саме якості післяопераційного знеболення та перебігу післяопераційного періоду, що і було проведено в нашому дослідженні. Проведена порівняльна оцінка та міжгруповий аналіз показали наступне. Тривалість ШВЛ після операції та час від закінчення операції до екстубації трахеї при застосуванні стандартної анестезії становили відповідно 3,3 (0 – 9) хв, та 6,5 (2 – 14) хв., при застосуванні малоопіоїдної анестезії спонтанне дихання відновлювалося в середньому через 6,3 (1 –12) хв, а екстубація трахеї була проведена через 8,5 (2 – 16) хв. При застосуванні БОА спонтанне дихання після закінчення операції відновлювалося в середньому через 7,4 (0 –17) хв, а екстубація трахеї була проведена через 9,8 (1 – 19) хв. Незважаючи на певну тенденцію до затримки відновлення спонтанного дихання у пацієнток, яким проводили МОА та БОА різниця між групами за критерієм Крускала-Уолеса була недостовірною (H=0,446; p=0,364). Аналіз часу, який пройшов від закінчення операції до екстубації трахеї також не виявив статистично значущої різниці між групами (H=1,135; p=0,556). Даний факт свідчить що застосування як малоопіодної, так і безопіоїдної анестезії не впливало на час відновлення дихання і екстубації трахеї.

Тривалість операції, анестезії і об’єм крововтрати також були однаковими у досліджуваних групах (табл. 2.3).

Для підтримання інтраопераційної аналгезії в контрольній групі сумарно було використано 546, 4±179,8 мкг фентанілу, а в групі МОА лише 282, 2±99,3 мкг фентанілу (p<0,001), тобто в 1,93 рази менше ніж у пацієнток, яким проводили стандартну анестезії, У хворих 3 групи – фентаніл взагалі не використовувався.

Дослідження інтенсивності больового синдрому в ранньому післяопераційному періоді виявило істотні внутрішньогрупові (p<0,001) зміни інтенсивності болю у спокої та при рухах і кашлі через 1 та 2 години після операції, що вказувало на залежність проявів больового синдрому від методу анестезії (рис. 6.12 та 6.13).

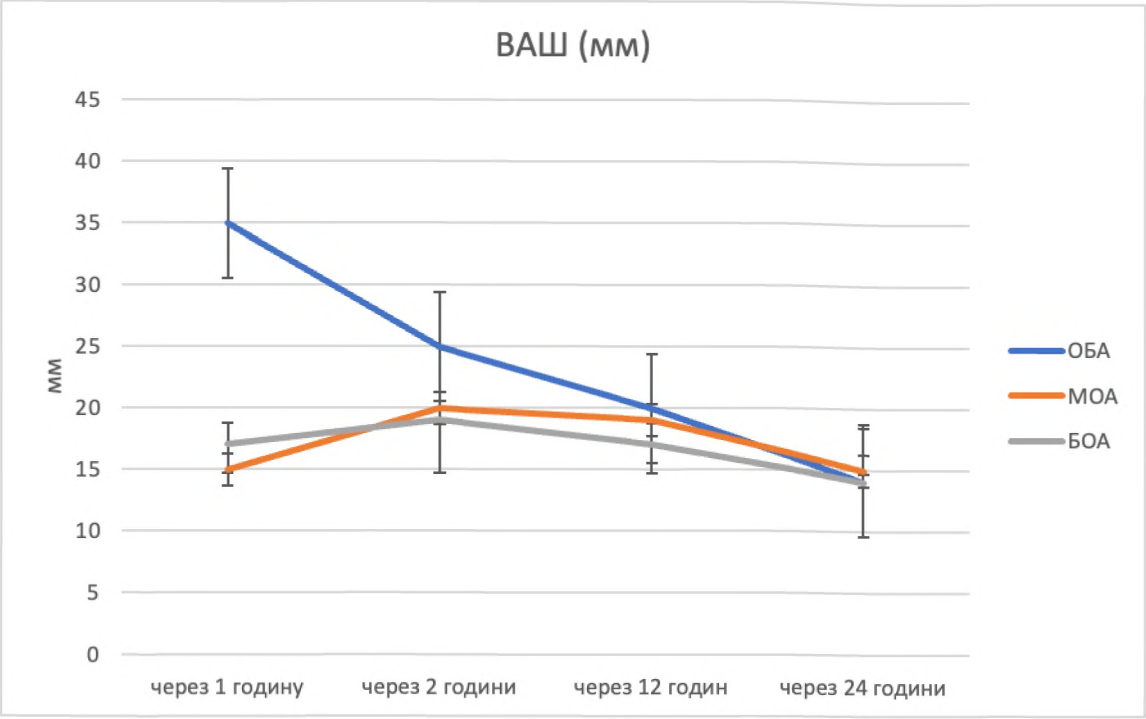

Рисунок 6.12. Динаміка інтенсивності болю за ВАШ у спокої на різних етапах дослідження в залежності від виду анестезії.

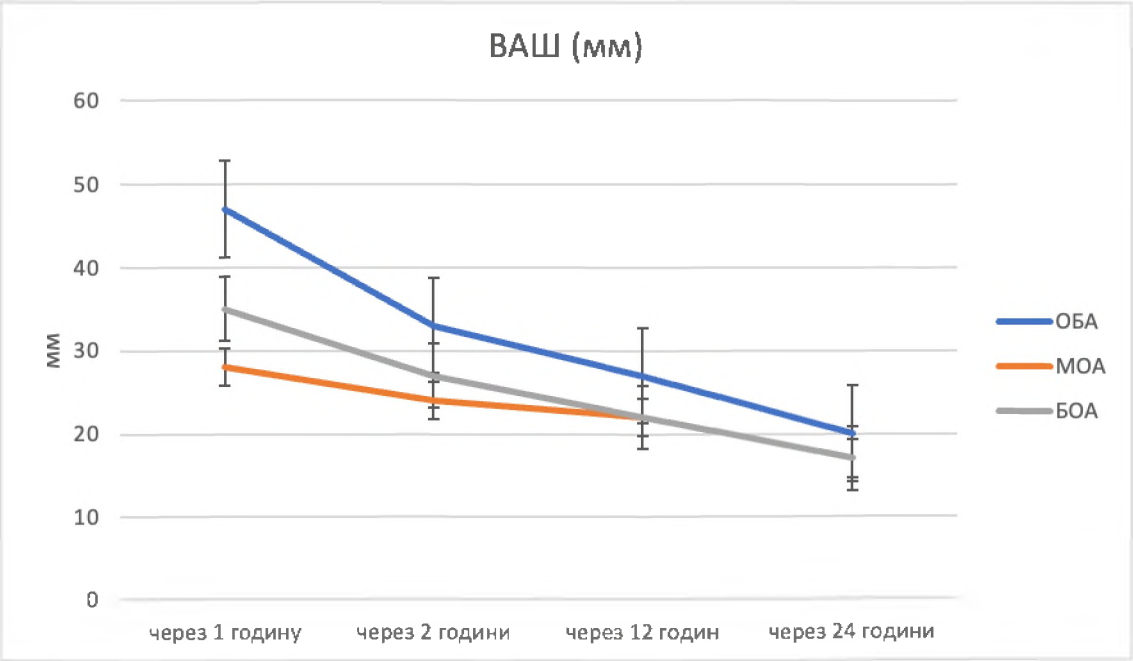

Рисунок 6.13. Динаміка інтенсивності болю за ВАШ при рухах на різних етапах дослідження в залежності від виду анестезії.

В перші дві години післяопераційного періоду рівень болю за ВАШ в стані спокою у пацієнток 1 групи перевищував такий у пацієнток МОА та БОА груп, показники якого не різнилися між собою (p>0,05). Так, через годину після операції при застосуванні малоопіоїдної анестезії інтенсивність болю у спокої була нижчою на 67,1% (p<0,001), а у пацієнток БОА групи – на 51,5% (p=0,003). Через дві години після операції рівень больового синдрому у пацієнток контрольної групи дещо знизився хоча і перевищував на 25,0% (p=0,057) і 31,5% (p=0,051) показники ВАШ у 2 та 3 групах відповідно. Через 12 і 24 години після операції рівень болю у стані спокою був майже однаковим (H=1,422; p=0,545 та H=0,491; p=0,732 відповідно).

Дещо іншою була оцінка рівня болю за ВАШ при рухах та кашлі через одну годину. Так, найнижчою вона була у пацієнток з групи МОА на 41,5% (p<0,001) та 20,0% (p=0,049) ніж у жінок контрольної та 3 групи відповідно (див. рис. 6.13), що вказувало на більш якісну аналгезію при проведенні малоопіоїдної анестезії. Через 2 години після операції статистично значущої різниці в оцінках болю за ВАШ між 2 та 3 групами не було (p=0,354), а у пацієнток контрольної групи зберігалася недостатня аналгезія – оцінка за ВАШ була вищою на 37,5% (p=0,037) та 22,2% (p=0,050). Через 12 і 24 години після операції розбіжностей в інтенсивності больового синдрому між групами не виявлено (H=1,76; p=0,712 та H=4,142; p=0,064 відповідно).

Оцінка сили болю за шкалою Scott через годину після операції (табл. 6.5) виявила, що розподіл за дескрипторами оцінки болю був майже подібним в групах МОА та БОА, де переважна більшість жінок оцінювала свій біль як «слабкий» (p=0,029), в той час, як в контрольній групі більшість жінок скаржилася на помірну інтенсивність болю (p=0,037), що потребувало додаткового «рятівного» введення опіоїду вже через 43,7±13,2 хв.

Цей факт впливав на подальшу оцінку болі в групах дослідження і через 2 години після операції переважна більшість пацієнток визначала свій біль, як

«слабкий» та «помірний» без статистично значущих відмінностей між групами (табл. 6.6).

Таблиця 6.5

Оцінка сили болю через годину після операції за шкалою Scott в різних групах

Показник	ОБА (n=37)		МОА (n=33)		БОА (n=32)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Біль відсутній	0	0	2	6,1	2	6,2	0,549
Слабкий біль	5	13,5	21	63,6	17	53,1	**0,029**
Помірний біль	26	70,2	7	21,2	5	15,6	**0,037**
Сильний біль	6	16,3	3	9,1	6	18,7	0,122
Нестерпний біль	0	0	0	0	2	6,2	0,678

Примітка. p – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона.

Таблиця 6.6

Оцінка сили болю через дві години після операції за шкалою Scott в різних групах

Показник	ОБА (n=37)		МОА (n=33)		БОА (n=32)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Біль відсутній	0	0	0	0	0	0	1,000
Слабкий біль	13	35,4	19	57,6	17	53,1	0,479
Помірний біль	24	64,6	11	33,3	10	31,2	0,186
Сильний біль	0	0	3	9,1	5	15,7	0,362
Нестерпний біль	0	0	0	0	0	0	1,000

Примітка. p – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона.

Як було вже сказано вище, формування помірного та сильного больового синдрому в першу годину після операції обумовлювало необхідність у «рятівному» знеболюванні. Ми вивчали час до першого введення морфіну за вимогою пацієнток в різних групах, що також було критерієм ефективності знеболення у післяопераційному періоді (табл. 6.7). вже через 43,7±13,2 хв. Проведення МОА сприяло зниженню інтенсивності болю та подовжувало час до першого введення анальгетика (158,4±28,7 хв) у 3,6 рази (p<0,001). Теж саме можна сказати і про необхідність додаткового введення морфіну і в групі БОА, де час до його першого введення (135,1±22,3 хв) був більшим у 3,1 рази (p<0,001).

Аналіз кількості пацієнтів, яким необхідно було додаткове введення морфіну показав, що у контрольній групі цей показник був найвищим і достовірно перевищував такий ніж в групах МОА і БОА в 1,8 рази (p=0,039) та 2,4 рази (p=0,035) відповідно (рис. 6.14).

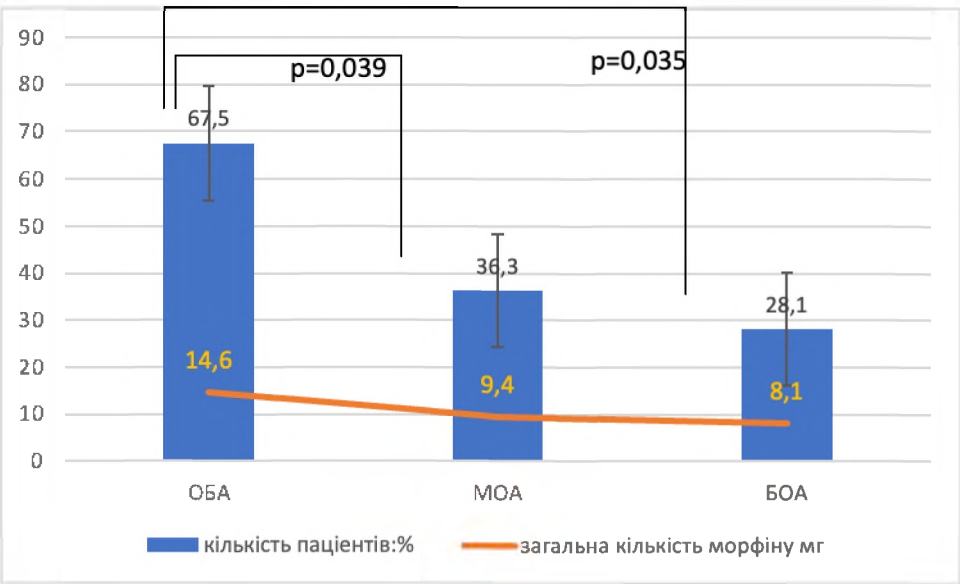

Рисунок 6.14. Частка пацієнтів, яким необхідно було додаткове введення морфіну та його кількість.

Загальна кількість морфіну, яка була введена в першу післяопераційну добу також була більшою у контрольній групі і досягала 14,6±8,2 мг за добу але достовірно не різнилась від 2 та 3 груп.

Аналізуючи особливості перебігу раннього післяопераційного періоду було встановлено, що найбільш частим ускладненням була нудота, частота якої коливалася від 3,1% до 8,1% і найбільшою була у контрольній групі (табл. 6.7). Зустрічалися поодинокі випадки блювоти і головокружіння. В цілому, найбільша кількість ускладнень (10,8%) спостерігалася саме в контрольній групі, але частота всіх ускладнень, що спостерігалися в різних групах не була статистично значущою і таким чином, не залежала від варіанту застосовуваної анестезії.

Таблиця 6.7

Частота ускладнень в ранньому післяопераційному періоді у різних групах

Показник	ОБА (n=37)		МОА (n=33)		БОА (n=32)		p
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	
Нудота	3	8,1	2	6,0	1	3,1	0,431
Блювання	1	2,7	1	3,0	0	0	0,524
Головокружіння	0	0	0	0	1	3,1	0,126
Загальна кількість	4	10,8	3	9,1	2	6,2	0,225

Примітка. p – розбіжності між групами за критерієм χ^2 Пірсона.

Оцінка задоволеності пацієнтів щодо загальної анестезії при виписці зі стаціонару виявила, що переважна більшість пацієнток всіх груп оцінили якість анестезії та раннього післяопераційного періоду як «відмінно» (від 59,4 до 81,2%). Найбільша кількість відмінних оцінок було у групі БОА і була достовірно більшою в 1,36 рази ніж у пацієнток контрольної групи (рис. 6.15). В цій же групі була і найбільша кількість жінок, які оцінили якість анестезії та післяопераційного періоду як «добре» (24,4%), але достовірної різниці у оцінці добре між групами порівняння ми не вивили. Також у контрольній групі спостерігалася найбільша кількість жінок, які оцінили якість післяопера-

ційного перебігу як «задовільно» – 16,2%, що достовірно було вищим ніж у групі БОА (p=0,012) .

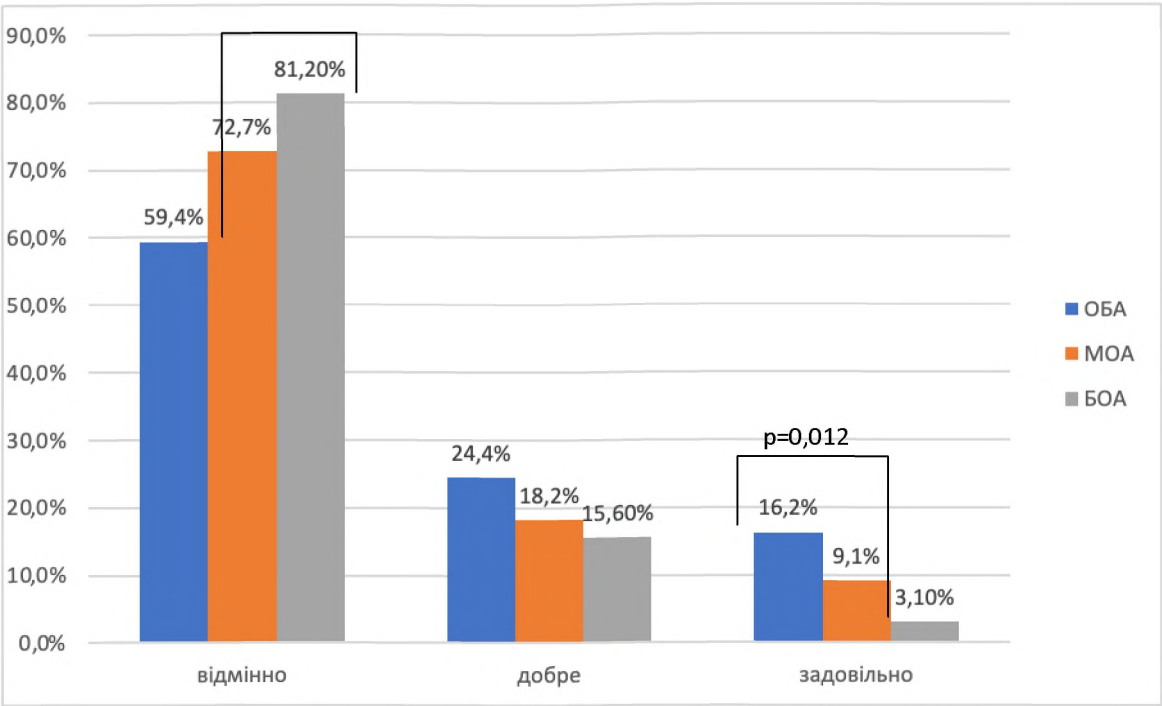

Рисунок 6.15. Оцінка задоволеності пацієнток якістю анестезії та післяопераційного періоду.

Таким чином, інтраопераційне застосування мультимодальної анальгезії забезпечує більш якісну аналгезію у ранньому післяопераційному періоді, що дозволяє зробити висновок про значний вплив малоопіоїдної та безопіоїдної анестезії на інтенсивність болю в ранньому післяопераційному періоді. Найбільш ефективним щодо впливу на показники болю у спокої та при рухах і кашлі було у пацієнток, яким застосовували малоопіоїдну анестезію.

1. Зайченко СП, Ткаченко РО. Варіабельність серцевого ритму під час лапароскопічної гістеректомії в залежності від виду анестезії. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;3: 37-40.
2. Ткаченко РО, Зайченко СП, Рибін МС, Тян ОВ. Періопераційний період у пацієнтів при гінекологічних операціях. Медицина невідкладних станів. 2019;2:246.

РОЗДІЛ 7
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гістеректомія є однією з найпоширеніших гінекологічних операцій [140], причому перевагу останнім часом, надають саме лапароскопічним методам її проведення, яка вважається стандартом оперативного лікування у більшості жінок з лейоміомою матки [66]. Анестезія лапароскопічних операцій в гінекології тривалий час залишається предметом широкого обговорення і дискусій. Відповідно до концепції безпеки ендохірургічного втручання, сенс якої полягає у малій травматичності та гарній переносимості пацієнтом, удосконалюються методи анестезіологічного забезпечення і їх безпеки [13].

Незважаючи на досягнення сучасної медицини і фармакології проблема антиноцицептивного захисту пацієнтів від гострого хірургічного болю залишається невирішеною в анестезіології та хірургії [93]. Одним з основних напрямків розвитку сучасної анестезіології є управління периопераційним болем з метою обмеження негативних наслідків інтра- та післяопераційного больового синдрому. За оцінками J.L. Baratta та співавт. (2014) та R. Chou та співавт. (2016) від 30 до 75% пацієнтів, що перенесли планові та екстрені оперативні втручання, страждають від вираженого больового синдрому [51,72].

Протягом багатьох років монотерапія опіодними анальгетиками залишалася (і залишається) «золотим стандартом» післяопераційного знеболювання в більшості країн світу. Традиційно опіоїди відігравали центральну роль у збалансованій анестезії, оскільки допомагали контролювати ноцицепцію та оптимізували гемодинаміку [86] але мають багато побічних ефектів, таких як пригнічення дихання, післяопераційна нудота та блювота (ПОНБ), свербіж, закреп тощо. Ці побічні ефекти не тільки подовжують перебування пацієнта в лікарні [165] і погіршують післяопераційний перебіг, але й збільшують вартість медичної допомоги [144].

З 2015 по 2020 рік з'явилося багато публікацій про нові побічні ефекти опіоїдів: індуковану опіоїдами післяопераційну гіпералгезію [117], індуковану

опіоїдами післяопераційну імуносупресію та прогресування раку [44, 119] та індуковане опіоїдами зниження сили місцевих анестетиків [123]. Таким чином, пов'язані з опіоїдами побічні ефекти та проблема неадекватного післяопераційного знеболення роблять нагально необхідним пошук нових методів анестезії без використання опіоїдів або малоопіоїдної анестезії, заснованих на мультимодальному підході до периопераційного знеболення.

Мета дослідження – підвищити ефективність і якість анестезіологічного забезпечення периопераційного періоду при лапароскопічній гістеректомії шляхом розробки та обґрунтування різних варіантів безопіоїдної та малоопіоїдної анестезії на підставі вивчення змін показників гомеостазу пацієнток.

Для досягнення мети роботи було проведено проспективне рандомізоване відкрите дослідження в ході якого обстежено 102 пацієнтки з патологією матки, яким була виконана лапароскопічна гістеректомія і які відповідали критеріям включення у дослідження (вік від 35 до 65 років та компенсована екстрагенітальна патологія (фізичний стан пацієнток, що відповідав I-II класу за ASA). Пацієнтки з ASA>II ступеня, індексом маси тіла (ІМТ)>35 кг/м^2, декомпенсованою екстрагенітальною патологією, попередніми лапаротоміями, гіперчутливістю до препаратів, які застосовуються під час анестезії були виключені з дослідження.. Дослідження проводили на базі КНП «Київський міський центр репродуктивної та перинатальної медицини» (КМЦРПМ), та на базі ТОВ «Citi Doctor» впродовж 2017-2020 рр.

В залежності від варіанту застосованної анестезії всі пацієнтки випадковим чином були розподілені на три групи. До першої (контрольної) групи увійшли 37 жінок, яким проводили стандартну анестезію на основі опіоїдів (опіоїд-базована анестезія (ОБА)), до другої групи – 33 пацієнтки, яким проводилася малоопіоїдна анестезія (група МОА), а до третьої групи входили 32 пацієнти, яким була застосована безопіоїдна анестезія (група БОА).

Середній вік обстежених пацієнток становив 47,4±11,8 (36-64) років. Індекс маси тіла (ІМТ) дорівнював 25,2±6,3 кг/м^2. Різниці у росто-вагових і

вікових показниках у пацієнток всіх груп не було виявлено, що дозволило розглядати групи з різними методами знеболювання, як статистично однорідні.

Обстеження проводили в динаміці на 6 етапах: 1 – перед операцією, 2 – до операції після надходження пацієнток в операційну, 3 – після індукції та інтубації трахеї, 4 – травматичний етап операції (гістеректомія), 5 – через 2 години після операції, 6 – через 24 години після операції.

Всі оперативні втручання були виконані в умовах загальної анестезії з штучною вентиляцією легень (ШВЛ) та інгаляцією севофлурану 2,0-2,5 об%. Всім хворим за 10 хв до операції вводився декскетопрофен 50 мг внутрішньовенно. Для індукції в анестезію застосовували пропофол 1,5 мг/кг. Інтубацію трахеї виконували після болюсного введення атракурія безилату – 0,3 мг/кг. ШВЛ проводили в режимі управління за об'ємом киснево-повітряною з сумішшю з дихальним об'ємом 6-8 мл/кг. Корекцію параметрів вентиляції здійснювали за даними капнометрії для підтримання нормовентиляції з цільовим рівнем парціального тиску вуглекислого газу на видиху ($pETCO_2$) 30-35 мм рт. ст. За необхідності нейром'язовий блок підтримували додатковим введенням введенням атракурія безилату – 0,15-0,3 мг/кг.

Інтраабдомінальний тиск на всіх етапах операції підтримувався в межах 12-15 мм рт. ст.

Протокол анестезії в I (контрольній) групі опіоїд-базованої анестезії: індукція – фентаніл – 2 мкг/кг + пропофол – 1,5 мг/кг + атракурія безилат – 0,3 мг/кг, з подальшою інтубацією трахеї та ШВЛ. Анестезію підтримували інгаляцією севофлурану 2,0-2,5 об.% та інфузією фентанілу 3-5 мкг/кг/год.

Протокол анестезії в групі малоопіоїдної анестезії (II група): індукція – фентаніл – 2 мкг/кг + пропофол – 1,5 мг/кг + атракурія безилат – 0,3 мг/кг + кетамін 12,5 мг + лідокаїн 1,0 мг/кг, потім виконувалася інтубація трахеї та ШВЛ в режимі нормовентиляції. Анестезію підтримували інгаляцією севофлюрану 2,0-2,5 об.% та інфузією лідокаїну 1,0 мг/кг/год і фентанілу 1,5-2,0 мкг/кг/год. За 15 хв до закінчення операції внутрішньовенно вводили

парацетамол – 1000 мг.

Протокол анестезії в групі безопіодної анестезії (III група): габапентин 600 мг за 2 години до операції; нефопам 20 мг в/м за 10 хвилин до операції + лідокаїн 1,0 мг/кг + інфузія дексмедетомідину 1,0 мкг/кг + дексаметазон – 8 мг. Індукція: пропофол – 1,5 мг/кг + атракурія безилат – 0,3 мг/кг + кетамін 12,5 мг, з наступною інтубацією трахеї та ШВЛ. Анестезію підтримували вдиханням севофлурану 2,0-2,5 об.% та інфузією кетаміну 0,5 мг/кг/год, лідокаїну 1,0 мг/кг/год і дексмедетомідину 0,6 мкг/кг/год. За 15 хв до закінчення операції внутрішньовенно вводили парацетамол – 1000 мг.

Для оцінки впливу застосовуваних варіантів анестезії вивчали зміни показників гемодинаміки, варіабельності серцевого ритму, маркерів стресу і запальної відповіді, інтенсивності болю та перебігу післяопераційного періоду.

Стан пацієнток перед операцією характеризувався еукінетичним типом кровообігу (УОС – 72,8±6,8 мл, СІ – 3,2±0,3 л/хв/м^2, ЗПОС – 1278,5±156,2 дин×с×см$^{-5}$) і збалансованістю ВНС (LF/HF – 1,23±0,41 у.о.), що вказувало на спокійний психо-емоційний стан пацієнток на цьому етапі. Відсутність стресу перед операцією підтверджувалася рівнями стрес-гормонів – кортизолу (203,7±96,6 нг/мл), адреналіну (414,4±104,6 пмоль/л) та глюкози (4,6±0,46 ммоль/л), які знаходилися в межах нормальних референтних значень.

Стан імунної системи вказував на відсутність запалення перед операцією і характеризувався нормальною кількістю лейкоцитів (6,1±0,5×10^{12}), гранулоцитів (65,2±7,9%), лімфоцитів (30,9±5,6%) та ЛІІ (0,94±0,42 у.о.). Рівні прозапального IL-6 та протизапального IL-10 також знаходилися в межах нормальних референтних значень.

Виходячи з того, що показники гемодинаміки та варіабельності серцевого ритму виступають основними маркерами, що відбивають ефективність анестезіологічного забезпечення і реакцію організму на операційний стрес, ми провели аналіз динаміки їх змін під час операції та в ранньому післяопераційному періоді.

При надходженні хворих до операційної у пацієнток 1 та 2 груп, на відміну від пацієнток групи БОА, відмічався перехід від еукінетичного до

гіперкінетичного типу кровобігу, що супроводжувалося артеріальною гіпертензією (САТ був вищим на 8,4% (p=0,037) та 6,4% (p=0,041) відповідно), тахікардією (ЧСС була більше на 7,9% (p=0,047) та 16,2% (p=0,029) відповідно), зростанням СІ на 5,8% (p=0,049) та 8,8% (p=0,044) відповідно та напруженням ВНС з переважанням її симпатичної ланки, на що вказувало зростання LF у хворих 1 та 2 груп на 29,6% (p=0,031) та 48,8% (p=0,019) відповідно. Виявлені розбіжності можливо були пов'язані із призначенням 600 мг габапентину за 2 години до операції пацієнткам 3 групи, що супроводжувалося додатковим заспокійливим ефектом. Суттєвих відмінностей між групами у рівнях стрес-гормонів на цьому етапі ми не відмітили.

Після індукції і інтубації трахеї у пацієнток 2 та 3 групи спостерігалося зниження САТ на 10,6% (p=0,032) та 10,7% (p=0,037) відповідно у порівнянні із контрольною групою, що, на нашу думку, було обумовлено інфузією лідокаїну пацієнткам цих груп і сумацією гіпотензивних ефектів пропофолу і севофлурану. У жінок 1 та 2 груп УОС, ХОС, та СІ мали тенденцію до зниження від доопераційних значень (p>0,05), причому найбільш суттєвим воно було у пацієнток 2 групи. Даний факт пояснюється достовірним зниженням ЧСС на цьому етапі у порівнянні з 1 та 3 групами на 29,6% (p=0,030) та 26,7% (p=0,039) відповідно. Зниження ЧСС і відповідне зниження ХОС та СІ в групі МОА було пов'язане з активацією парасимпатичної ланки ВНС на цьому етапі – VLF був нижчим ніж у 1 та 3 групах на 11,6% (p=0,072) та 22,8% (p=0,048) відповідно, що, на наш погляд, було пов'язано із синергічною дією лідокаїну та фентанілу. На відміну від 1 та 2 груп, у жінок яким проводили БОА спостерігалася недостовірна тенденція до підйому УОС та СІ (p>0,05), що вказувало на недостатній аналгетичний захист і відповідну активацію симпатичної нервової системи. Це підтверджується більш високими показниками співвідношення LF/HF в 1,80 рази (p=0,033) та більшим в 2,54 рази (p<0,001) вмістом кортизолу у порівнянні з контрольною групою. Показники ЗПОС між групами на цьому етапі не мали статистично значущої різниці.

На 4 – травматичному етапі дослідження у пацієнток 1 та 3 груп відзначалося збереження гіперкінетичного типу кровообігу, що проявлялося зростанням САТ, в той час як при застосуванні МОА спостерігалася чітка тенденція до його нормалізації. Найбільш значущим зростання САТ спостерігалося у пацієнток 1 групи, який достовірно був вищим на 11,5% (p=0,029), ніж у МОА-групі і на 10,6% (p=0,044) у порівнянні з БОА-групою. На відміну від пацієнток МОА-групи, при застосуванні БОА також відзначалося зростання САТ на цьому етапі, який був вищим на 4,9% (p=0,059).

Динаміка показників центральної гемодинаміки УОС, ХОС та CI, хоча і статистично значуще змінювалася на етапах дослідження всередині груп, була подібною при всіх варіантах анестезіологічного забезпечення. Тільки у пацієнток 3 групи, яким проводили БОА, під час гістеректомії (4 етап) спостерігалися більш високі показники УОС, ХОС та CI (p<0,05), що можливо було пов'язано із стимулюючим впливом на ССС інфузії кетаміну і недостатнім знеболенням. Даний факт підтверджується збереженням значно вищих показників співвідношення LF/HF та вмісту адреналіну на цьому етапі у порівнянні з 2 групою. У хворих 2 групи співвідношення LF/HF було достовірно нижчим на 60,6% (p=0,033) ніж у 3 групі, і на 26,1% (p=0,042) у порівнянні з контрольною групою, а рівень адреналіну був менше на 23,0% (p=0,046) ніж у групі БОА. Таким чином, проведення МОА забезпечує більш якісну аналгезію та стрес-протекцію під час гістеректомії, ніж проведення стандартної та безопіоїдної анестезії.

У післяопераційному періоді у всіх групах дослідження відбувалася нормалізація більшості показників гемодинаміки, однак у пацієнток контрольної групи через 2 години після операції зберігалася відносна тахікардія. ЧСС в цій групі була більшою ніж в 2 та 3 групах на 6,5% (p=0,047) та 9,6% (p=0,045) відповідно, що було пов'язано із недостатнім знеболенням. В перші дві години післяопераційного періоду рівень болю за ВАШ в стані спокою у пацієнток 1 групи перевищував такий у пацієнток МОА та БОА груп, показники якого не різнилися між собою (p>0,05). Так, через годину після

операції при застосуванні малоопіоїдної анестезії інтенсивність болю у спокої була нижчою на 67,1% (p<0,001), а у пацієнток БОА групи – на 51,5% (p=0,003). Через дві години після операції рівень больового синдрому у пацієнток контрольної групи дещо знизився хоча і перевищував на 25,0% (p=0,057) і 31,5% (p=0,051) показники ВАШ у 2 та 3 групах відповідно. Оцінка рівня болю за ВАШ при рухах та кашлі через одну годину після операції у пацієнток з групи МОА була нижчою на 41,5% (p<0,001) та 20,0% (p=0,049), ніж у жінок контрольної та 3 групи відповідно. Через 2 години після операції статистично значущої різниці в оцінках болю за ВАШ між 2 та 3 групами не було (p=0,354), а у пацієнток контрольної групи зберігалася недостатня аналгезія – оцінка за ВАШ була вищою на 37,5% (p=0,037) та 22,2% (p=0,050) ніж в 2 та 3 групі відповідно.

Недостатня післяопераційна аналгезія в перші 2 години післяопераційного періоду у хворих 1 групи також підтверджується більш високим вмістом кортизолу (на 66,9% (p=0,048)), ніж у групі БОА і високим рівень адреналіну (на 22,4% (p=0,050)) ніж у групі МОА. Також у пацієнтів контрольної групи на цьому етапі спостерігалося подальше підвищення концентрації глюкози в крові, причому її рівень перевищував передопераційний на 39,6% (p = 0,001) і був достовірно вищим ніж у жінок 2 та 3 груп.

Оцінка рівня болю за шкалою Scott також підтверджувала недостатню аналгезію в перші 60 хв після операції у хворих, яким проводилася стандартна анестезія. Жінки цієї групи на відміну від пацієнток 2 та 3 групи достовірно частіше оцінювали біль як «сильний» (p=0,037), в той час, як в групах МОА та БОА оцінка болю була в основному як «слабкий» (p=0,029)

Протягом наступних 24 годин значущих коливань у параметрах системної та центральної гемодинаміки не спостерігалося. У пацієнток усіх груп зберігався еукінетичний тип кровообігу. Розбіжностей між групами дослідження у показниках в цей період не виявлено. Через 12 і 24 години після операції рівень болю як у стані спокою, так і при рухах та кашлі був майже однаковим у всіх групах (H=1,422; p=0,545 та H=0,491; p=0,732

відповідно).

Недостатнє знеболення у ранньому післяопераційному періоді вимагало додаткового «рятівного» введення морфіну, який був введений за вимогою пацієнток 1 групи вже через 43,7±13,2 хв після завершення операції, в той час, як у пацієнток з групи МОА час до першого введення опіоїду був тривалішим у 3,6 рази (p<0,001), а в групі БОА у 3,1 рази (p<0,001).

Аналіз кількості пацієнтів, яким необхідно було додаткове введення морфіну показав, що у контрольній групі цей показник був найвищим і достовірно перевищував такий ніж в групах МОА і БОА в 1,8 рази (p=0,039) та 2,4 рази (p=0,035) відповідно.

Таким чином, застосування МОА та БОА за рахунок мультимодального впливу на ланки ноцицепції забезпечує більш якісну аналгезію в перші дві години після операції, що підтверджується швидкою нормалізацією показників гемодинаміки, ВСР, рівня кортизолу і адреналіну в сироватці крові та зменшенням вираженості гіперглікемії.

Порівняльний аналіз динаміки вмісту лейкоцитів та зміни лейкоцитарної формули в різних групах показав, що передопераційний стан пацієнток характеризувався відсутністю запалення і формуванням запалення низької інтенсивності через добу після операції і не залежав від варіанту застосовуваної анестезії. У всіх групах спостерігалося підвищення рівнів лейкоцитів і гранулоцитів та зменшення кількості лімфоцитів, що однак не мало клінічного значення і не виходило за межи референтних значень. Найбільш суттєвим зростання кількості гранулоцитів (на 18,7%) та зменшення лейкоцитів (на 28,2% (p=0,029)) на першу добу після операції спостерігалося у пацієнток 1(контрольної) групи, що супроводжувалося збільшенням ЛІІ до 2,73±0,87 у.о., який достовірно був вищим на 55,1% (p=0,048) ніж у пацієнток 3 групи, що опосередковано вказує на найменшу активізацію запальної відповіді у хворих, яким проводилася безопіоїдна анестезія.

Міжгруповий аналіз динаміки змін вмісту цитокінів на першу післяопераційну добу показав, що в усіх групах порівняння спостерігалося

зростання рівня прозапального IL-6 від 28,8% до 92,9% і залежало від виду анестезії. Найсуттєвішим зростання IL-6 відзначалося у хворих, яким проводили МОА і було достовірно вищим ніж у контрольній групі (p=0,044).

На відміну від пацієнток 2 та 3 груп, у пацієнток, яким проводили стандартну анестезію на першу добу після операції відзначалося зниження IL-10 на 22,8% (p=0,469) від передопераційного рівня, при цьому у жінок 2 та 3 групи він зростав на 66,3% (p=0,039) та 30,0% (p=0,378) відповідно. Найбільш суттєвим підвищення рівня протизапального IL-10 спостерігалося у пацієнток МОА-групи і достовірно було вищим на 115,4% (p=0,036) ніж в контрольній групі.

Про більш виражену активацію запальної відповіді у пацієнток контрольної групи свідчить співвідношення IL-6/IL-10, яке вказує на переважання про- або протизапальних процесів, яке було достовірно вищим ніж 2 та 3 групі на 42,3% (p=0,043) та 52,7% (p=0,041) відповідно, в той час, як в цих групах не відрізнялося від вихідного стану. Даний факт може бути пов'язаний з певною протизапальною дією кетаміну та лідокаїну, інфузія яких проводилася в 2 та 3 групах, що збігається з дослідженнями S. Van der Wal та співавт. (2015) [160] та E.M. do Vale та співавт. (2016) [85].

Таким чином, застосування малоопіоїдної і безопіоїдної анестезії супроводжується меншою активацією запальної відповіді при лапароскопічній гістеректомії ніж проведення стандартної анестезії, що можливо пов'язане з протизапальною дією кетаміну і лідокаїну.

Ускладнений перебіг раннього післяопераційного періоду спостерігався у 10,8% пацієнток I групи та у 9,1% пацієнток II групи, а при комбінованому застосуванні кетаміну з лідокаїном та дексмедетомідином кількість ускладнень склала 6,2%, однак ця відмінність не була статистично значущою. Найбільш частим післяопераційним ускладненням у пацієнток всіх груп була нудота. Найменшою частота нудоти була в групі БОА – 3,1%, а найбільшою (8,1%) – в контрольній групі, однак статистично значущої різниці в частоті нудоти між групами порівняння ми не виявили.

Одним з головних критеріїв, щодо якості анестезії і перебігу раннього післяопераційного періоду є його самооцінка пацієнтом. Проведене анкетування хворих перед випискою зі стаціонару показало, що переважна більшість пацієнток всіх груп оцінили якість анестезії та раннього післяопераційного періоду як «відмінно» (від 59,4 до 81,2%). Найбільша кількість відмінних оцінок було у групі БОА і була достовірно більшою в 1,36 рази ніж у пацієнток контрольної групи. В цій же групі (контрольній) спостерігалася і найбільша кількість жінок, які оцінили якість післяопераційного перебігу як «задовільно» – 16,2%, що достовірно було вищим ніж у групі БОА (p=0,012). Даний факт пояснюється наявністю недостатньої аналгезії в перші дві години після операції і найбільшою кількістю ускладнень, що спостерігалися в контрольній групі.

Все вище наведене дозволило дійти наступних висновків і практичних рекомендацій.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне і клінічне узагальнення та запропоновано нове рішення наукової задачі – підвищення ефективності та якості анестезіологічного забезпечення периопераційного періоду при лапароскопічній гістеректомії шляхом розробки та обґрунтування різних варіантів анестезії на підставі вивчення змін показників гомеостазу пацієнток.

1. Проведення стандартної інгаляційної анестезії севофлураном з фентанілом не забезпечує достатньої стрес-протекції під час травматичного етапу операції, що супроводжується розвитком вазоспазму (ЗПОС – 1771,7±192,0 дин×с×см$^{-5}$), активацією СНС і ПНС (коефіцієнт LF/HF зростав в 1,34 рази) та збільшенням вмісту кортизолу, адреналіну і рівня глюкози на 93,9% (p=0,038), та 63,0% (p=0,039) на 20,2% (p=0,042) відповідно. Це призводило до розвитку «помірного» та «сильного» больового синдрому в першу годину після операції у 70,2% та 16,3% пацієнток відповідно, що вимагало введення морфіну через 43,7±13,2 хв. після пробудження та додаткового «рятівного» знеболювання протягом доби у 67,5% пацієнток. Це супроводжується активацією запальних процесів і проявляється достовірним зростанням лейкоцитозу на 16,4% (p=0,024), ЛІІ на 190,4% (p<0,001) та прозапального цитокіну – IL-6 на 56,8% (p=0,032).

2. Застосування малоопіоїдної анестезії супроводжується достатньою інтраопераційною аналгезією та стрес-протекцією, що забезпечувало підтримку еукінетічного типу кровообігу під час операції та у післяопераційному періоді. Це підтверджується відносно стабільними показниками ВСР та рівня стрес-гормонів у периопераційному періоді. Додаткове введення у схему анестезії кетаміну та лідокаїну, а також інтраопераційна інфузія парацетамолу забезпечувало адекватне знеболення і у ранньому післяопераційному періоді, що супроводжується розвитком «слабкого» та «помірного» больового синдрому в першу годину після операції у 63,6% та 21,2% пацієнток відповідно, однак через 2 години після операції спостерігалося деяке зростання больових відчуттів у стані спокою до 20±10 мм, а при рухах – до 24±10 мм (p=0,621)

відповідно, що вимагало додаткового введення морфіну 36,3% пацієнткам через 158,4±28,7 хв.

3. Прийом 600 мг габапентину перед операцією забезпечував заспокійливий ефект при надходженні до операційної, що супроводжувалося стабільними показниками гемодинаміки і збереженням еукінетичного типу кровообігу. Застосування мультимодальної безопіоїдної анестезії не забезпечувало достатньої стрес-протекції під час інтубації трахеї, що проявлялося формуванням гіперкінетичної реакції ССС і зростанням ЧСС на 14,7% (p=0,037) та СІ на 9,37% (p=0,047), напруженням СНС (LF збільшувався на 310,2% (p<0,001)) та збільшенням рівня кортизолу у 2,52 рази (p<0,001). Не зважаючи на певні недоліки у забезпеченні достатньої інтраопераційної аналгезії, проведення БОА супроводжується якісним знеболенням у ранньому післяопераційному періоді, що призводить до швидкої стабілізації стану пацієнток і відсутністю суттєвих змін з боку імунної системи.

4. Застосування мультимодального підходу до периопераційного знеболення забезпечувало якісну аналгезію після операції, що подовжувало час до першого введення анальгетика у 3,6 рази (p<0,001) (158,4±28,7 хв) в групі МОА та у 3,1 рази (p<0,001) (135,1±22,3 хв) в групі БОА. Це підтверджується оцінкою болю як «слабкий» (p=0,029) в групах МОА та БОА, тоді як в контрольній групі більшість жінок скаржилася на «помірну» інтенсивність болю (p=0,037), що вимагало додаткового введення морфіну частіше в 1,8 рази (p=0,039) та 2,4 рази (p=0,035) ніж в групах МОА та БОА. Оцінка задоволеності пацієнтів при виписці з стаціонару була вищою в 1,36 рази у жінок, яким проводили безопіоїдну та малоопіоїдну анестезію.

5. На підставі порівняльного аналізу різних варіантів анестезії встановлено, що проведення малопіоїдної анестезії при лапароскопічній гістеректомії дозволяє досягти оптимальних параметрів периопераційної аналгезії, що підвищує комфорт і безпеку пацієнток. Застосування безопіоїдної анестезії також викликає якісну післяопераційну аналгезію, що покращує післяопераційний перебіг та сприяє швидкому відновленню, однак не забезпечує достатнього стресорного захисту під час інтубації трахеї.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для зменшення психо-емоційного напруження та покращення якості периопераційної аналгезії доцільне призначення габапентину 600 мг за 2 години до операції.

2. З метою підвищення якості анестезіологічного забезпечення при лапароскопічній гістеректомії рекомендовано проведення малоопіоїдної анестезії, де додатково під час індукції фентанілом – 2 мкг/кг та пропофолом – 1,5 мг/кг доцільно вводити кетамін 12,5 мг і лідокаїн 1,0 мг/кг з подальшою його інфузією з швидкістю 1,0 мг/кг/год та введенням фентанілу з швидкістю 1,5-2,0 мкг/кг/год. Для забезпечення якісної післяопераційної аналгезії необхідно за 15 хв до закінчення операції внутрішньовенно вводити парацетамол – 1000 мг.

3. Проведення безопіоїдної анестезії супроводжується якісним післяопераційним перебігом та знеболенням. Для цього необхідно за 10 хвилин до операції комбінувати внутрішньом'язеве введення нефопаму 20 мг та внутрішньовенне введення лідокаїну 1,0 мг/кг дексмедетомідину 1,0 мкг/кг і дексаметазону – 8 мг. Для індукції застосовують пропофол – 1,5 мг/кг та кетамін 12,5 мг, з подальшою інфузією кетаміну з швидкістю 0,5 мг/кг/год, лідокаїну 1,0 мг/кг/год і дексмедетомідину 0,6 мкг/кг/год. За 15 хв до закінчення операції необхідно внутрішньовенно вводити парацетамол – 1000 мг.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Аваков ВЕ, Сайпов РМ, Исомов ТМ, Бозоров ГМ. Парацетамол в послеоперационной аналгезии. Травма. 2016;1:28–32.

2. Алиев ВА, Башанкаев БН, Лория ИЖ, Глабай ВП, Яворовский АГ, Шавгулидзе КБ, и др. Безопиоидная мультимодальная анестезия в хирургическом лечении колоректального рака. Хирургия. 2019;8(2):54–9.

3. Бабич ПН, Чубенко АВ, Лапач СН. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление, интерпретация. Український медичний часопис. 2005;46(2):113–9.

4. Бишовець СМ. Регіонарний анестезіологічний супровід і спонтанне дихання при лапароскопічних втручаннях. Медицина неотложных состояний. 2013;2:17–20.

5. Бутовский СА. Влияние карбодиоксиперитонеума и различных режимов ИВЛ на показатели дыхания, системного кровотока и мозгового кровотока при лапароскопической холецистэктомии [диссертация]. Москва; 2003. 25 с.

6. Волков ПА, Чурадзе БТ, Севалкин СА, Волкова ЮН, Гурьянов ВА. дексмедетомидин как составляющая анальгетического компонента общей анестезии при лапароскопических операциях. Анестезиология и реаниматология. 2015;60(1):4–8.

7. Голубев АА, Еремеев АГ, Воронов СН, Волков СВ, Тебеньков МН, Кулаков ПА. Тромбоэмболические осложнения при лечении желчекаменной болезни. Эндоскопическая хирургия. 2006;12(2):33–4.

8. Джеймисон Р. Клиническое измерение боли. В: Ферранте МФ, Вейдбонкор ТР, редакторы. Послеоперационная боль: руководство. Москва: Медицина; 1998; с. 117–31.

9. Зайченко СП, Ткаченко РО. Варіабельність серцевого ритму під час лапароскопічної гістеректомії в залежності від виду анестезії. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;3:37-40.

10. Кальф-Калиф ЯЯ. О лейкоцитарном индексе интоксикации и его практическом значении. Врачебное дело. 1941;1:31–5.

11. Карпищенко АИ, редактор. Медицинские лабораторные технологии и диагностика: справочник. Т. 2: Медицинские лабораторные технологии. Санкт-Петербург: Интермедика; 1999. 656 с.

12. Качалов СН. Безопасность операции: новая парадигма развития эндохирургии. Эндоскопическая хирургия. 2006;12(2):55.

13. Киреев СС, Матвеев АФ, Тупикин ЮВ, Киселев АВ. Особенности анестезиологического пособия при операциях в гинекологии. Вестник новых медицинских технологий. 2017;2:175–9.

14. Кобеляцкий ЮЮ. Расширение возможностей периоперационной анальгезии. Медицина неотложных состояний. 2012;41(2):7–12.

15. Ковалев АИ, Телешов БВ, Сиротинский ВВ, Ломова МА. Анестезиологическое обеспечение эндоскопических операций у больных с желчекаменной болезнью. Омский научный вестник. Эндоскопические технологии в неотложной и плановой хирургии. 2003;3:37–40.

16. Конторович МБ, Зислин БД, Бердникова АА, Пьянкова ОВ. Транспорт кислорода в условиях искусственной вентиляции легких. Вестник интенсивной терапии. 2009;3:11–5.

17. Корячкин ВА, Страшнов ВИ, Чуфаров ВН. Клинические функциональные и лабораторные тесты в анестезиологии и интенсивной терапии. Санкт-Петербург: Санкт-Петербугское медицинское издательство; 2004. 304 с.

18. Корячкин ВА, Эмануэль ВЛ, Страшнов ВИ. Диагностика в анестезиологии и интенсивной терапии. Санкт-Петербург: СпецЛит. 2011. 195 с.

19. Лоскутов ОА, Данчина ТА, Колесников ВГ, Дружина АН. Оценка эффективности мультимодальной малоопиоидной анестезии при проведении кардиохирургических операций с искусственным кровообращением. Біль, знеболення та інтенсивна терапія. 2019;2:99–106.

20. Мальчиков АЯ, Мейтис ВВ, Сигал ЗМ, Слобожанин МИ, Проничев ВВ, Уткин ИЮ. Интраорганная гемопульсомотороксидинамика при лапароскопических операциях. Эндоскопическая хирургия. 2006;12(2):81–2.

21. ГИ, Кишкун ФФ. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований. Москва: Медицина; 2000. 544 с.

22. Налесный ОН, Снисар ВИ, Вагин СВ. Использование спектрального анализа вариабельности ритма сердца для оценки эффективности стрес-протекции комбинаций аналгоседации при адено-тонзиллотомиях у детей. Біль, знеболювання і інтенсивна терапія. 2007;1:34–41.

23. Ничитайло МЕ, Булик ЛМ. Инфулган – оптимальный аналгетический препарат для применения в лапароскопической терапии. Клінічна хірургія. 2015;6:9–10.

24. Овечкин АМ, Свиридов СВ. Послеоперационная боль и обезболивание: современное состояние проблемы. Медицина неотложных состояний. 2011;6(37):27–36.

25. Овечкин АМ, Кобеляцкий ЮЮ, Чумаченко ЕД, Шиманский Ю. Новые горизонты анестезиологии, интенсивной терапии критических состояний и лечения боли. Медицина неотложных состояний. 2013;55(8):68–76.

26. Овечкин АМ, Сокологорский СВ, Политов МЕ. Анестезия и аналгезия при лапароскопических операциях – есть ли особенности? Анестезиология и реаниматология. 2019;3:34–42.

27. Овечкин АМ, Федоровский НМ. Регионарная анестезия: реалии и перспективы. В: Современные технологии в анестезиологии-реаниматологии. Москва; 2003;с. 83–4.

28. Овечкин АМ, Яворовский АГ. Безопиоидная аналгезия в хирургии: от теории к практике [Интернет]. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2019. 240 с.

29. Попко ІЮ, Дмитрієв ДВ. Зміни імунологічної реактивності організму під час хірургічного втручання та в післяопераційному періоді залежно від схеми знеболення. Pain Medicine Journal. 2017;2(1):28–33.

30. Реброва ОЮ. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. Москва: Медиа Сфера; 2006. 312 с.

31. Рябыкина ГВ, Соболев АВ. Анализ вариабельности ритма серца. Кардіологія. 1996;10:87–97.

32. Савустьяненко АВ. Внутривенная форма парацетамола: опыт мировых клиник за последние 5 лет. Медицина неотложных состояний. 2014;62(7):37–44.

33. Терещенко СН, Ускач ТМ, Кочетов АГ. Тромбоэмболические осложнения при хронической сердечной недостаточности и их профилактика. Сердечная недостаточность. 2003;4(4):202–4.

34. Ткаченко РА, Рыбин МС, Зайченко СП. Інфекційно-запальні захворювання в акушерстві та гінекології. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2018;спеціальний випуск:19–27.

35. Ткаченко РО, винахідник. Спосіб неінвазивного визначення ударного об'єму серця під час пологів. Патент України №22744. 2006 Груд 19.

36. Ткаченко РО, Зайченко СП, Рибін МС, Тян ОВ. Періопераційний період у пацієнтів при гінекологічних операціях. Медицина невідкладних станів. 2019;2:246.

37. Федулова ИВ. Оптимизация методов анестезиологического обеспечения лапароскопических операций в гинекологии [диссертация]. Москва; 2010. 25 с.

38. Халімончик ВВ. Гемодинамічні зміни при лапароскопічних операціях в гінекології. Український медичний часопис. 2019;131(3):21–2.

39. Цегла Т, Готтшальк А. Лечение боли. Москва: Медпресс-информ; 2011. 183 с.

40. Шифман ЕМ, Бутров АВ, Федулова ИВ. Эпидуральная блокада в анестезиологическом обеспечении лапароскопических операций в гинекологии. Анестезиология и реаниматология. 2007;2:65–8.

41. Яблучанский НИ, Кантор БЯ, Мартиненко АВ. Интерпритация данных функциональных исследований сердечно-сосудистой системы. Харьков: Основа; 1993. 120 с.

42. Abelson K, Hoglund A. Intravenously administered lidocaine in

therapeutic doses increases the intraspinal release of acetylcholine in rats. Neurosci Lett. 2002;317(2):93–6.

43. Agarwal A, Gupta S, Sharma RK. Role of oxidative stress in female reproduction. Reprod Biol Endocrinol. 2005;3:28.

44. Aich A, Gupta P, Gupta K. Could peri-operative opioid use increase the risk of cancer progression and metastases? Int Anesthesiol Clin. 2016;54:e1.

45. Apfela CC, Turanc A, Souzaa K, Pergolizzi J, Hornuss C. Intravenous acetaminophen reduces postoperative nausea and vomiting: asystematic review and meta-analysis. Pain. 2013;154(5):677–89.

46. Arici S, Gurbet A, Türker G, Yavaşcaoğlu B, Sahin S. Preemptive analgesic effects of intravenous paracetamol in total abdominal hysterectomy. Agri. 2009;21(2):54–61.

47. Atkinson TM, Giraud GD, Togioka BM, Jones DB, Cigarroa JE. Cardiovascular and ventilatory consequences of laparoscopic surgery. Circulation. 2017;135(7):700–10.

48. Auriel E, Regev K, Korczyn AD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure and the central nervous system. Handb Clin Neurol. 2014;119:577–84.

49. Aytuluk HG, Kale A, Basol G. Laparoscopic superior hypogastric blocks for postoperative pain management in hysterectomies: a new technique for superior hypogastric blocks. J Minim Invasive Gynecol. 2019;26(4):740–7.

50. Bacchi S, Palumbo P, Sponta A, Coppolino MF. Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. Antiinflamm Antiallergy Agents Med Chem. 2012;11(1):52–64.

51. Baratta JL, Schwenk ES, Viscusi ER. Clinical consequences of inadequate pain relief: barriers to optimal pain management. Plast Reconstr Surg. 2014;134(4 Suppl 2):15–21S.

52. Barreveld AM, Correll DJ, Liu X, Max B, McGowan JA, Shovel L, et al. Ketamine decreases postoperative pain scores in patients taking opioids for chronic pain: results of a prospective, randomized, double-blind study. Pain Med. 2013;14(6):925–34.

53. Barron KI, Lamvu GM, Schmidt RC, Fisk M, Blanton E, Patanwala I. Wound infiltration with extended-release versus short-acting bupivacaine before laparoscopic hysterectomy: a randomized controlled trial. J Minim Invasive Gynecol. 2017;24:286–92.

54. Bauchat JR, Habib AS. Evidence-based anesthesia for major gynecologic surgery. Anesthesiol Clin. 2015;33(1):173–207.

55. Bell RF, Dahl JB, Moore RA, Kalso E. Perioperative ketamine for acute postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev. 2006;2006(1):CD004603.

56. Beloeil H. Opioid-free anesthesia. Best Pract Res Clin Anaesthesiol. 2019;33(3):353–60.

57. Blichfeldt-Eckhardt M, Ording H, Andersen C, Licht P, Toft P. Early visceral pain predicts chronic pain after laparoscopic cholecystectomy. Pain. 2014;155(11):2400–2407.

58. Bloomfield JGL, Ridings PC, Blocher CR, Marmarou A, Sugerman HJ. A proposed relationship between increased intra-abdominal pressure, intrathoracic, and intracranial pressure. Crit Care Med. 1997;25:496–503.

59. Bongard F, Pianim N, Dubecz S, Klein S.R. Adverse Consequences of increased intra-abdominal pressure on bowel tissue oxygen. J Trauma. 1995;3:519–525.

60. Borzellino G, Francis NK, Chapuis O, Krastinova E, Dyevre V, Genna M. Role of epidural analgesia within an ERAS program after laparoscopic colorectal surgery: a review and metaanalysis of randomised controlled studies. Surg Res Pract. 2016;2016:7543684.

61. Boysen PG, Pappas MM, Evans B. An evidence-based opioid-free anesthetic technique to manage perioperative and periprocedural pain. Ochsner J. 2018;18(2):121–5.

62. Brandal D, Keller MS, Lee C, Grogan T, Fujimoto Y, Gricourt Y, et al. Impact of enhanced recovery after surgery and opioid-free anesthesia on opioid prescriptions at discharge from the hospital: a historical-prospective study. Anesth Analg. 2017;125:1784–92.

63. Brown EN, Pavone KJ, Naranjo M. Multimodal general anesthesia: theory and practice. Anesth Analg. 2018;127(5):1246–58.

64. Carstensen M, Møller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: a qualitative review of randomized trials. Br J Anaesth. 2010;104(4):401–6.

65. Çelik EC, Kara D, Koc E, Yayik AM. The comparison of single-dose preemptive intravenous ibuprofen and paracetamol on postoperative pain scores and opioid consumption after open septorhinoplasty: a randomized controlled study Eur Arch Otorhinolaryngol. 2018;275(9):2259–63.

66. Chambers LM, Carr C, Freeman L, Jernigan AM, Michener CM. Does surgical platform impact recurrence and survival? A study of utilization of multi port, single port and robotic-assisted laparoscopy in endometrial cancer surgery. Am J Obstet Gynecol. 2019;221(3)243.e1–11.

67. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2013;2013(7):CD008307.

68. Cheatham ML, Safcsak K. Intraabdominal pressure: a revised method for measurement. J Am Coil Surg. 1998;186:594–5.

69. Checketts MR, Alladi R, Ferguson K, Gemmell L, Handy JM, Klein AA, et al. Recommendations for standards of monitoring during anaesthesia and recovery 2015: Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Anaesthesia. 2016;71(1):85–93.

70. Chia PA, Cannesson M, Bui C. Opioid free anesthesia: feasible? Curr Opin Anaesthesiol. 2020;33(4):512–7.

71. Choi SY, Cho YS, Lee NJ, Lee J, Chung WH, Hong SH. Factors associated with quality of life after ear surgery in patients with chronic otitis media. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 2012;138(9):840–5.

72. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of postoperative pain: a clinical practice Guideline from the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and

Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. J Pain. 2016;17(2):131–57.

73. Ciofolo MJ, Clergue F, Seebacher J, Lefebvre G, Viars P. Ventilatory effects of laparoscopy under epidural anesthesia. Anest Analg. 1990;70:357–361.

74. Cohen S, Mao J. Is the analgesic effect of systemic lidocaine mediated through opioid receptors? Acta Anaesthesiol Scand. 2003;47(7):910–1.

75. Collins LM, Vaghadia H. Regional anesthesia for laparoscopy. Anesthesiol Clin North Am. 2001;19(1):43–55.

76. Colloca L, Benedetti F. Nocebo hyperalgesia: how anxiety is turned into pain. Curr Opin Anaesthesiol. 2007;20(5):435–9.

77. Cronin-Fenton DP, Heide-Jørgensen U, Ahern TP, Lash TL, Christiansen PM, Ejlertsen B, et al. Opioids and breast cancer recurrence: a Danish population-based cohort study. Cancer. 2015;121:3507–14.

78. Dahl V, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PF. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures? Anesth Analg. 2000;90(6):1419–22.

79. Dahmani S, Michelet D, Abback P, Wood C, Brasher C, Nivoche Y, et al. Ketamine for perioperative pain management in children: a meta-analysis of published studies. Paediatr Anaesth. 2011;21(6):636–52.

80. Davidson JS, Turner K. Ketorolac does not increase perioperative bleeding: a meta-analysis of randomized controlled trials. Plast Reconstr Surg. 2015;135(3):648–9e.

81. Davy A, Fessler J, Fischler M, LE Guen M. Dexmedetomidine and general anesthesia: a narrative literature review of its major indications for use in adults undergoing non-cardiac surgery. Minerva Anestesiol. 2017;83(12):1294–1308.

82. De Kock M, Lavand'homme P, Waterloos H. «Balanced analgesia» in the perioperative period: is there a place for ketamine? Pain. 2001;92(3):373–80.

83. De Oliveira GS, Castro-Alves LJ, McCarthy RJ. Single-dose systemic acetaminophen to prevent postoperative pain: a meta-analysis of randomized controlled trials. Clin. J. Pain. 2015;31(1):86–93.

84. Diaz-Cambronero O, Mazzinari G, Cata JP. Perioperative opioids and colorectal cancer recurrence: a systematic review of the literature. Pain Manag. 2018;8:353–61.

85. do Vale EM, Xavier CC, Nogueira BG, Campos BC, de Aquino PE, da Costa RO, et al. Antinociceptive and anti-inflammatory effects of ketamine and the relationship to its antidepressant action and GSK3 inhibition. Basic Clin Pharmacol Toxicol. 2016;119(6):562–73.

86. Egan TD. Are opioids indispensable for general anaesthesia? Br J Anaesth. 2019;122(6):e127–35.

87. Ekstein P, Szold A, Sagie B, Werbin N, Klausner J, Weinbroum A. Laparoscopic surgery may be associated with severe pain and high analgesia requirements in the immediate postoperative period. Ann Surg. 2006;243(1):41–46.

88. Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, proinflammtory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. Ann NY Acad Sci. 2002;966:290–303.

89. Finnerup NB, Biering-Sørensen F, Johannesen IL, Terkelsen AJ, Juhl GI, Kristensen AD, et al. Intravenous lidocaine relieves spinal cord injury pain: a randomized controlled trial. Anesthesiology. 2005;102(5):1023–30.

90. Frauenknecht J, Kirkham K, Jacot-Guillarmod A, Albrecht E. Analgesic impact of intra-operative opioids vs opioid-free anaesthesia: a systematic review and meta-analysis. Anaesthesia. 2019;74:651–62.

91. Gallelli L, Galasso O, Falcone D, Southworth S, Greco M, Ventura V, et al. The effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on clinical outcomes, synovial fluid cytokine concentration and signal transduction pathways in knee osteoarthritis. A randomized open label trial. Osteoarthritis Cartilage. 2013;21(9):1400–8.

92. Garcia RM, Cassinelli EH, Messerschmitt PJ, Furey CG, Bohlman HH. A multimodal approach for postoperative pain management after lumbar

decompression surgery: a prospective, randomized study. J Spinal Disord Tech. 2013;26(6):291–7.

93. Garimella V, Cellini C. Postoperative pain control. Clin Colon Rectal Surg. 2013;26(3):191–6.

94. Gaskell H, Derry S, Wiffen PJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen or dexketoprofen for acute postoperative pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017;5(5):CD007355.

95. Gerbershagen HJ, Aduckathil S, van Wijck AJ, Peelen LM, Kalkman CJ, Meissner W. Pain intensity on the first day after surgery: a prospective cohort study comparing 179 surgical procedures. Anesthesiology. 2013;118(4):934–44.

96. Gerges FG, Kanazi GE, Jabbour-khoury SI. Anesthesia for laparoscopy: a review. J Clin Anest. 2006;18(1):67–68.

97. Gorlin AW, Rosenfeld DM, Ramakrishna H. Intravenous sub-anesthetic ketamine for perioperative analgesia. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2016;32(2):160–7.

98. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. Inflammopharmacology. 2013;21(3):201–32.

99. Grewal A. Dexmedetomidine: new avenues. J Anaesthesiol Clin Pharmacol. 2011;27(3):297–302.

100. Gupta K, Nagappa M, Prasad A, Abrahamyan L, Wong J, Weingarten TN, et al. Risk factors for opioid-induced respiratory depression in surgical patients: a systematic review and meta-analyses. BMJ Open. 2018;8(12):e024086.

101. Gupta S, Mohta A, Gottumukkala V. Opioid-free anesthesia-caution for a one-size-fits-all approach. Perioper Med. 2020;9:16.

102. Hakim KY, Wahba WZ. Opioid-free total intravenous anesthesia improves postoperative quality of recovery after ambulatory gynecologic laparoscopy. Anesth Essays Res. 2019;13:199–203.

103. Halabi W, Kang C, Nguyen V, Carmichael J, Mills S, Stamos M, et al. Epidural analgesia in laparoscopic colorectal surgery. A nationwide analysis of use and outcomes. JAMA Surg. 2014;149(2):130–6.

104. Heart rate variability. Standarts of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of The European Society of Cardiology and The North American Society of Pacing and Electrophysiology. Eur. Heart J. 1996;17(3):354–81.

105. Helander EM, Menard BL, Harmon CM, Homra BK, Allain AV, Bordelon GJ, et al. Multimodal analgesia, current concepts, and acute pain considerations. Curr Pain Headache Rep. 2017;21(1):3.

106. Hirvonen EA, Nuutinen LS, Kauko M. Hemodynamic changes due to Trendelenburg positioning and pneumoperitoneum during laparoscopic hysterectomy. Acta Anaestesiol Scand. 1995;39:949–55.

107. Hollmann MW, Ritter CH, Henle P, de Klaver M, Kamatchi GL, Durieux ME. Inhibition of m3 muscarinic acetylcholine receptors by local anaesthetics. Br J Pharmacol. 2001;133(1):207–16.

108. Humphreys K. Avoiding globalisation of the prescription opioid epidemic. Lancet. 2017;390:437–439.

109. Hutchins J, Argenta P, Berg A, Habeck J, Kaizer A, Geller MA. Ultrasound-guided subcostal transversus abdominis plane block with liposomal bupivacaine compared to bupivacaine infiltration for patients undergoing robotic-assisted and laparoscopic hysterectomy: a prospective randomized study. J Pain Res. 2019;12:2087–94.

110. Kamdar NV, Hoftman N, Rahman S, Cannesson M. Opioid-Free analgesia in the era of enhanced recovery after surgery and the surgical home: implications for postoperative outcomes and population health. Anesth Analg. 2017;125(4):1089–91.

111. Kehlet H, Dahl JB. The value of «multimodal» or «balanced analgesia» in postoperative pain treatment. Anesth. Analg. 1993;77(5):1048–56.

112. Kim JE, Kim JY, Lee HS, Seok S, Kil HK. Analgesic effect of trigger point injection and EMLA for shoulder pain in patients undergoing total

laparoscopic hysterectomy: a randomized controlled study. Medicine (Baltimore). 2019;98(2):e14087.

113. Kimura M, Saito S, Obata H. Dexmedetomidine decreases hyperalgesia in neuropathic pain by increasing acetylcholine in the spinal cord. Neurosci Lett. 2012;529(1):70–4.

114. Kotagal M, Hakkarainen TW, Simianu VV, Beck SJ, Alfonso-Cristancho R, Flum DR. Ketorolac use and postoperative complications in gastrointestinal surgery. Ann Surg. 2016;263(1):71–5.

115. Laskowski K, Stirling A, McKay WP, Lim HJ. A systematic review of intravenous ketamine for postoperative analgesia. Can J Anaesth. 2011;58(10):911–23.

116. Lauretti G. Mechanisms of analgesia of intravenous lidocaine. Rev Bras Anestesiol. 2008;58(3):280–6.

117. Lavand'homme P, Estebe JP. Opioid-free anesthesia a different regard to anesthesia practice. Curr Opin Anaesthesiol. 2018;31(5):556–61.

118. Le Bot A, Michelet D, Hilly J, Maesani M, Dilly MP, Brasher C, et al. Efficacy of intraoperative dexmedetomidine compared with placebo for surgery in adults: a meta-analysis of published studies. Minerva Anestesiol. 2015;81(10):1105–17.

119. Lee J, Hu HM, Edelman AL, Brummett CM, Englesbe MJ, Waljee JF, et al. New persistent opioid use among patients with cancer after curative-intent surgery. J Clin Oncol. 2017;35:4042–9.

120. Lee JH. Anesthesia for ambulatory surgery. Korean J Anesthesiol. 2017;70(4):398–406.

121. Lee LA, Caplan RA, Stephens LS, Posner KL, Terman GW, Voepel-Lewis T, et al. Postoperative opioid-induced respiratory depression a closed claims analysis. J Am Soc Anesthesiol. 2015;122:659–65.

122. Lirk P, Thiry J, Bonnet MP, Joshi GP, Bonnet F, Group PW. Pain management after laparoscopic hysterectomy: systematic review of literature and PROSPECT recommendations. Reg Anesth Pain Med. 2019;44:425–36.

123. Liu Q, Gold M. Opioid induced loss of local anesthetic potency in the rat sciatic nerve. Anesthesiology. 2016;125(4):755–64.

124. Malliani A, Lombardi F, Pagani M. Power spectral analysis of heart rate variability: atool to explore neural regulatory mechanisms. Br Heart J. 1994;71:1–2.

125. Mann C, Boccara G, Pouzeratte Y, Eliet J, Serradel-Le Gal C, Vergnes C, et al. The relationship among carbon dioxide pneumoperitoneum, vasopressin release, and hemodynamic changes. Anesth Analg. 1999;89(2):278–283.

126. Marana E, Colicci S, Meo F, Marana R, Proietti R. Neuroendocrine stress response in gynecological laparoscopy: TIVA with propofol versus sevoflurane anesthesia. J Clin Anesth. 2010;22(4):250–5.

127. Marret E, Rolin M, Beaussier M, Bonnet F. Meta-analysis of intravenous lidocaine and postoperative recovery after abdominal surgery. Br J Surg. 2008;95(11):1331–8.

128. McCarthy G, Megalla S, Habib A. Impact of intravenous lidocaine infusion on postoperative analgesia and recovery from surgery. A systematic review of randomized controlled trials. Drugs. 2010;70(9):1149–63.

129. McCartney CJ, Sinha A, Katz J. A qualitative systematic review of the role of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists in preventive analgesia. Anesth Analg. 2004;98(5):1385–400.

130. McNicol ED, Ferguson MC, Haroutounian S, Carr DB, Schumann R. Single dose intravenous paracetamol or intravenous propacetamol for postoperative pain. Cochrane Database Syst Rev. 2016;2016(5):CD007126.

131. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimand F, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. Anesth Analg. 2000;90(1):129–35.

132. Mion G. Is it time to cease the single low-dose ketamine injection at induction of anesthesia? Acta Anaesthesiol Scand. 2017;61(10):1377–8.

133. Mitra S, Khandelwal P, Roberts K, Kumar S, Vadivelu N. Pain relief in laparoscopic cholecystectomy — a review of the current options. Pain Pract. 2012;12(6):485–496.

134. Moore A, McQuay H, editors. Outputs and utility. Independent evidence-based health care. Trials and systematic reviews [Internet]. 2002.

135. Mulier J. Opioid free general anesthesia: a paradigm shift? Rev Esp Anestesiol Reanim. 2017;64(8):427–30.

136. Mulier JP. Is opioid-free general anesthesia for breast and gynecological surgery a viable option? Curr Opin Anaesthesiol. 2019;32(3):257–62

137. Myre K, Rostrup M, Buanes T, Stokland O. Plasma catecholamines and haemodynamic changes during pneumoperitoneum. Acta Anaesthesiol Scand. 1998;42(3):343–7.

138. Nagy I, Woolf C. Lignocaine selectivity reduces C fibre evoked neuronal activity in rat spinal cord in vitro by decreasing N-methyl-D-aspartate and neurokinin receptor-mediated postsynaptic depolarizations; implications for the development of novel centrally acting analgesics. Pain. 1996;64:59–70.

139. Nelson G, Kalogera E, Dowdy SC. Enhanced recovery pathways in gynecologic oncology. Gynecol Oncol. 2014;135(3):586–594.

140. Obermair A, Armfield NR, Graves N, Gebski V, Hanna GB, Coleman MG, et al. How to train practising gynaecologists in total laparoscopic hysterectomy: protocol for the stepped wedge IMAGINE trial. BMJ Open. 2019;9(5):e027155.

141. Oh TK, Jeon JH, Lee JM, Kim MS, Kim JH, Cho H, et al. Investigation of opioid use and long-term oncologic outcomes for non-small cell lung cancer patients treated with surgery. PloS One. 2017;12(7):e0181672.

142. Ozmete O, Bali C, Cok OY, Ergenoglu P, Ozyilkan NB, Akin S, et al. Preoperative paracetamol improves post-cesarean delivery pain management: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Anesth. 2016;33:51–7.

143. Pinhu L, Whitehead T, Evans T, Griffiths M. Ventilator-associated lung injury. Lancet. 2003;361:332–40.

144. Pizzi L, Toner R, Foley K, Thomson E, Chow W, Kim M, et al. Relationship between potential opioid-related adverse effects and hospital length of

stay in patients receiving opioids after orthopedic surgery. Pharmacotherapy. 2012;32(6):502–14.

145. Pomeranz M, Macauly RJB, Caudill MA. Assessment of autonomic function in humans by heart rate spectral analysis. Am J Physiol. 1985;246:151–3.

146. Radosa JC, Radosa MP, Schweitzer PA, et al. Impact of different intraoperative CO2 pressure levels (8 and 15 mmHg) during laparoscopic hysterectomy performed due to benign uterine pathologies on postoperative pain and arterial pCO2 : a prospective randomised controlled clinical trial. BJOG 2019; 126: 1276-85.

147. Radtke S, Boren T, Depasquale S. Paracervical block as a strategy to reduce postoperative pain after laparoscopic hysterectomy: a randomized controlled trial. J Minim Invasive Gynecol. 2019;26:1164–8.

148. Revenig LM, Canter DJ, Taylor MD. Too frail for surgery? Initial results of a large multidisciplinary prospective study examining preoperative variables predictive of poor surgical outcomes. J Am Coll Surg. 2013;217(4):665.e1–670.e1.

149. Ricciotti E, FitzGerald GA. Prostaglandins and inflammation. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2011;31(5):986–1000.

150. Salem AM, Hafez MML, Eldin AS, Hagras AM. Opioid-free anesthesia for laparoscopic hysterectomy: is it appropriate? J Anesth Inten Care Med. 2019;9:555757.

151. Schnabel A, Meyer-Frießem CH, Reichl SU, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Is intraoperative dexmedetomidine a new option for postoperative pain treatment? A meta-analysis of randomized controlled trials. Pain. 2013;154(7):1140–9.

152. Scott J, Huskisson EC. Graphic representation of pain. Pain. 1976;2(2):175–84.

153. Shah A, Hayes CJ, Martin BC. Characteristics of initial prescription episodes and likelihood of long-term opioid use – United States, 2006–2015. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2017;66:265.

154. Siddiqui KM, Khan FA. Effect of preinduction low-dose ketamine bolus on intra operative and immediate postoperative analgesia requirement in day care

surgery: a randomized controlled trial. Saudi J Anaesth. 2015;9(4):422–7.

155. Sjovall S, Kokki M, Kokki H. Laparoscopic surgery: a narrative review of pharmacotherapy in pain management. Drugs. 2015;75(16):1867–89.

156. Sugihara M, Miyake T, Miyagi Y, Oda T, Hazama Y, Sano R, et al. Does local infiltration anesthesia on laparoscopic surgical wounds reduce postoperative pain? Randomized control study. Reprod Med Biol. 2018;17(4):474–80.

157. Sugrue M, Jones F, Deane SA, Bishop G, Bauman A, Hillman K. Intra-abdominal hypertension is an independent cause of postoperative renal impairment. Arch Surg. 1999;134:1082–1085.

158. Tufanogullari B, White PF, Peixoto MP, Kianpour D, Lacour T, Griffin J, et al. Dexmedetomidine infusion during laparoscopic bariatric surgery: The effect on recovery outcome variables. Anesth Analg. 2008;106:1741–8.

159. Vaish V, Sanyal SN. Chemopreventive effects of NSAIDs on cytokines and transcription factors during the early stages of colorectal cancer. Pharmacol Rep. 2011;63(5):1210–1221.

160. van der Wal S, Vaneker M, Steegers M. Lidocaine increases the antiinflammatory cytokine IL-10 following mechanical ventilation in healthy mice. Acta Anest Scand. 2015;59(1):47–55.

161. Volkow ND, McLellan AT. Opioid abuse in chronic pain – misconceptions and mitigation strategies. N Engl J Med. 2016;374:1253–63.

162. Vosoughin M, Mohammadi S, Dabbagh A. Intravenous ketamine compared with diclofenac suppository in suppressing acute postoperative pain in women undergoing gynecologic laparoscopy. J Anesth. 2012;26(5):732–7.

163. Walczak JS. Analgesic properties of dexketoprofen trometamol. Pain Manag. 2011;1(5):409–16.

164. Weingarten TN, Chong EY, Schroeder DR, Sprung J. Predictors and outcomes following naloxone administration during phase I anesthesia recovery. J Anesth. 2016;30:116–22.

165. White P.F. The role of non-opioid analgesic techniques in the management of pain after ambulatory surgery. Anesth Analg. 2002;94:577–85.

166. Wick EC, Grant MC, Wu CL. postoperative multimodal analgesia pain management with nonopioid analgesics and techniques: A review. JAMA Surg. 2017;152(7):691–7.

167. Wiffen PJ, Derry S, Bell RF, Rice ASC, Tölle TR, Phillips T, et al. Gabapentin for chronic neuropathic pain in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(6):CD007938.

168. Wu L, Huang X, Sun L. The efficacy of N-methyl-D-aspartate receptor antagonists on improving the postoperative pain intensity and satisfaction after remifentanil-based anesthesia in adults: a meta-analysis. J Clin Anesth. 2015;27(4):311–24.

169. Yurtlu S, Hanci V, Kargi E, Erdoğan G, Köksal BG, Gül Ş, et al. The analgesic effect of dexketoprofen when added to lidocaine for intravenous regional anaesthesia: a prospective, randomized, placebo-controlled study. J Int Med Res. 2011;39(5):1923–31.

170. Zaychenko S, Tkachenko R. Influence of different types of anesthesia for laparoscopic hysterectomy on the dynamics of stress hormones. Eur Health Sci. 2021;31(1):64–71.

171. Zaychenko S, Tkachenko R. Influence of different types of on the inflammatory response in laparoscopic hysterectomy. Sciencer Rise Med Sci. 2021;41(2):17–22.

172. Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: a multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. Clin Drug Investig. 2006;26(9):517–28.

ДОДАТКИ

Додаток А

Система класифікації фізичного статуса пацієнтів Американського товариства анестезіологів (ASA physical status classification system)

Клас	Оцінка
I	Нормальний здоровий суб'єкт
II	Пацієнти з системними розладами середньої тяжкості
III	Пацієнти з тяжкими системними некомпенсованими захворюваннями
IV	Пацієнти з некомпенсованими, системними захворюваннями, які постійно погрожують життю
V	Вмираючи пацієнти, у яких не очікується виживання протягом 24 годин
E	Додається як суфікс при екстрених операціях

Додаток В

Анкета-опитувальник для визначення задоволеності пацієнтів медичною допомогою

Шановний пацієнте!

(Анкетування проводиться анонімно, зміст відповідей не може вплинути на результат Вашого лікування).

Прочитайте, будь-ласка, уважно, запитання та дайте відповідь, найбільш точно характеризує медичну допомогу, яку Ви отримували в Національному інституті раку. Для цього у кожному рядку обведіть лише одну відповідь.

Для нас дуже важливо знати Вашу думку.

№	*Зміст запитання*	*Відмінно*	*Добре*	*Задовільно*	*Незадовільно*
Просимо Вас оцінити наступні критерії:					
1	Доступність медичної допомоги (наявність ліків, матеріально-технічне оснащення)	5	4	3	2
2	Ставлення лікарів до пацієнтів (ввічливість, уважність, доброзичливість, відповідальність, сумлінність тощо)	5	4	3	2
3	Ставлення медичних сестер до пацієнтів (ввічливість, уважність, доброзичливість відповідальність тощо)	5	4	3	2
4	Ставлення молодшого медичного персоналу до пацієнтів (ввічливість, уважність, доброзичливість, відповідальність тощо)	5	4	3	2
5	Професіоналізм та компетентність лікарів відділення	5	4	3	2
6	Професіоналізм та компетентність медичних сестер відділення	5	4	3	2
7	Санітарний стан приміщень та палат відділення	5	4	3	2
8	Умови перебування у відділенні (комфортність, зручність тощо)	5	4	3	2
9	Чи доводилося Вам довго чекати лікаря, щоб отримати консультацію	5 (не доводилося)	4 (дуже рідко)	3 (часто)	2 (постійно)
10	Чи доводилося Вам довго чекати медичну сестру для виконання призначених Вам маніпуляцій	5 (ніколи)	4 (дуже рідко)	3 (часто)	2 (постійно)
11	Чи задоволені ви якістю анестезії	5	4	3	2
12	Чи задоволені ви якістю та перебігом післяопераційного періоду	5	4	3	2
11	Ваші коментарі, зауваження, пропозиції, побажання щодо удосконалення якості медичної допомоги				

Додаток В

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Ткаченко РО, Зайченко СП, Рибін МС, Тян ОВ. Періопераційний період у пацієнтів при гінекологічних операціях. Медицина невідкладних станів. 2019;2:246.

2. Зайченко СП, Ткаченко РО. Варіабельність серцевого ритму під час лапароскопічної гістеректомії в залежності від виду анестезії. Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;3:37-40.

3. Zaychenko S, Tkachenko R. Influence of different types of anesthesia for laparoscopic hysterectomy on the dynamics of stress hormones. Eur Health Sci. 2021;31(1):64–71

4. Zaychenko S, Tkachenko R. Influence of different types of on the inflammatory response in laparoscopic hysterectomy. Sciencer Rise Med Sci. 2021;41(2):17–22.

5. Ткаченко РА, Рыбин МС, Зайченко СП. Інфекційно-запальні захворювання в акушерстві та гінекології. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2018;спеціальний випуск:19–27.

Додаток Г

Основні положення дисертаційної роботи та результати проведених досліджень повідомлені та обговорені на:

- XI Британсько-Українському симпозіумі «Інноваційні технології та методики в анестезіології та інтенсивній терапії» (Київ, 17-20 квітня 2019 р.), тема «Оптимізація анестезіологичного забезпечання при лапаракскопічнтй гістеректомії» (доповідь, тези);
- конгресі анестезіологів України (Київ, 19-21 вересня 2019 р.), тема «???» (доповідь, тези);
- конгресі анестезіологів України (Київ, 25-26 вересня 2020 р.), тема «???» (доповідь, тези);
- IV міжнародному симпозіумі «Нові горизонти анестезіології, інтенсивної терапії критичних станів та лікування болю» (Дніпро, 29-30 жовтня 2020 р.) , тема «???» (доповідь, тези);
- III Ізраїльсько-Українському симпозіумі «Інтенсивна терапія та анестезіологічне забезпечення в акушерстві та гінекології» (Київ, 12-13 листопада, 2020 р.), , тема «???» (доповідь, тези);
- II Український міжнародній конференції «Програма ERAS в хірургічній практиці» (Київ, 17-18 лютого, 2021), тема «???» (доповідь, тези).