

Порівняльне дослідження знеболювальної та антистресової дії інгаляційної анестезії у дітей з онкологічною та травматологічною патологією при хірургічному лікуванні

Резюме. *Актуальність.* Велике значення для безпеки пацієнта має адекватна анестезія, що знижує стресові реакції на операцію і травму. Досконалість сучасної анестезії дозволяє проводити складні операції в різних вікових періодах у пацієнтів з високим хірургічним та анестезіологічним ризиком. Для обмеження активації нейродендрокринних, запальних та імунних реакцій під час хірургічного втручання постійно проводять пошук нових методик анестезії, порівнюються різні інгаляційні та неінгаляційні препарати для наркозу з метою знайти ідеальний «безстресовий» анестетик. На сьогодні під час операції з приводу раку широко використовується севофлюран, проте існує недостатньо досліджень, що показують ефективність цього інгаляційного анестетика у дітей при хірургічному лікуванні пухлин і його вплив на операційну травму та реакцію дитячого організму на стрес. **Мета дослідження.** Мета нашого дослідження полягає в тому, щоб вивчити, наскільки севофлюран обмежує активацію нейровегетативних, запальних та імунних реакцій дитячого організму при хірургії онкологічних захворювань. **Матеріали та методи.** Було обстежено 27 дітей (перша група) віком від 1 до 17 років ($6,04 \pm 5,84$ року), які надійшли для хірургічного лікування онкологічних захворювань. Для порівняння досліджуваних показників додатково було обстежено 23 дитини (друга група) віком від 2 до 17 років ($10,68 \pm 4,21$ року), яким планувалося оперативне лікування з приводу травматологічної патології. **Результати.** Оцінка адекватності анестезії севофлюраном під час операції в онкологічних та травматологічних хворих показала, що більшість параметрів гемодинаміки мали подібні зміни на всіх етапах, що характерні для севофлюранової анестезії. Нами вивчені зміни С-реактивного білка та циркулюючих цитокінів до та після анестезії севофлюраном у дітей з онкологічною та травматологічною патологією. Рівень С-реактивного білка збільшився в 4 рази, але спочатку його рівень був у 2–2,5 рази більше в онкологічних хворих. Аналогічна динаміка була продемонстрована і щодо прозапальних цитокінів (ІЛ-6 та TNF). Наприкінці оперативного втручання відзначалося значне зростання кортизолу, проте в дітей другої групи рівень цього гормону зростав більше порівняно з онкологічними хворими. Усі спектральні показники варіабельності серцевого ритму, які свідчили про напруження вегетативної нервової системи, мали вірогідну різницю між групами. **Висновки.** При інгаляційній анестезії севофлюраном профіль реакції на стрес у дітей з онкологічною патологією відрізняється від такого у пацієнтів з травмами.

Ключові слова: діти; онкологічна та травматологічна патологія; анестезія; севофлюран

Вступ

Хірургія є основним методом лікування солідних пухлин у всьому світі як у дітей, так і у дорослих [1]. Ключовим фактором розвитку сучасної анестезії та хірургії є безпечний результат. Анестетик, складні хірур-

гічні процедури та вихідний стан пацієнтів збільшують періопераційний ризик [2].

За останні кілька десятиліть відбувся величезний стрибок у педіатричній анестезіології завдяки збільшенню знань та розуміння патофізіології й оптимізації

процесів, що відбуваються в дитячому організмі під час наркозу, використанню нових анестетиків, вдосконаленню інтраопераційного моніторингу та управління періопераційними подіями [3]. Найбільш важливим є те, що ми стали розуміти низку фізіологічних змін (стрес-відповідь), що відбуваються через анестезію та операцію.

Севофлоран є анестетиком, що широко використовується при цих операціях. Севофлоран — інгаляційний анестетик, який не подразнює верхні дихальні шляхи, не порушує дихання, призводить до швидкої втрати свідомості, що дозволяє широко використовувати його для інгаляційної індукції [4, 5]. Однак одним із основних недоліків при інгаляційній індукції є стресова реакція на інтубацію трахеї.

Сама інтубація трахеї є стресовим фактором, що може викликати деякі реакції у кровообігу, ендокринній, нервовій та інших системах. До того ж доведено, що прямою та швидкою відповіддю на стрес є гемодинамічні зміни [6]. Стрес викликає і локальну відповідь, включно з продукцією цитокінів. Цитокіни, що продукуються локально, можуть впливати на центральну нервову систему [7]. Вираженість реакції залежить від сили, тривалості подразника, а також стану самого пацієнта [8].

Зниження стресової реакції на операцію та травму має велике значення для анестезіолога, оскільки може надати можливість проведення складних операцій у пацієнтів із високим ризиком. У сучасних дослідженнях для обмеження активації нейроендокринних, запальних та імунних реакцій під час хірургічного втручання постійно ведуться пошуки нових видів анестезії, порівнюються різні інгаляційні та неінгаляційні препарати для наркозу з метою знайти ідеальний «безстресовий» анестетик [9]. Так, вивчаючи рівні катехоламінів під час і відразу після операції, E. Marana [10] із співавторами показали, що їх підвищення спостерігалось в обох групах. Однак рівні адреналіну і норадреналіну були значно вищими в групі десфлорану порівняно з групою севофлорану. Ці анестетики інгібують і біологію ракових клітин, зокрема проліферацію та міграцію клітин нейроглиоми за допомогою мРНК, хоча їх дія може відрізнятися [11]. Тим не менше деякі дослідження показали, що інгаляційні анестетики не впливають на виживання хворих на рак [12, 13]. Отже, ключове питання про те, чи впливають інгаляційні анестетики на прогресування раку, залишається незрозумілим. Слід також мати на увазі і вплив інгаляційних анестетиків на імунну відповідь пухлини, біологію ракових клітин та прогноз онкологічних хворих. Севофлоран пригнічує імунну відповідь, регулює експресію цитокінів і знижує цитотоксичність НК-клітин, а також може впливати на клітинну біологію різних типів пухлин [14].

Таким чином, у літературі є досить багато робіт, присвячених вибору інгаляційних анестетиків під час операції з приводу раку, однак є поодинокі дослідження, що показують ефективність севофлорану у дітей при хірургічному лікуванні пухлин і його вплив на операційну травму та реакцію дитячого організму на стрес.

Мета дослідження. Мета нашого дослідження полягає в тому, щоб вивчити, наскільки севофлоран обмежує активацію нейровегетативних, запальних та імунних реакцій дитячого організму при хірургії онкологічних захворювань.

Матеріали та методи

Нами було обстежено 27 дітей (перша група) віком від 1 до 17 років ($6,04 \pm 5,84$ року), які надійшли для хірургічного лікування онкологічних захворювань до КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР» (генеральний директор — д.м.н., доцент Олексій Власов) у період 2019–2021 років. Серед дітей першої групи, які були під наглядом, 13 хлопчиків та 14 дівчаток. Розподіл дітей з онкологічною патологією залежно від оперативного втручання: лапаротомія та видалення утворення ($n = 19$), лапаротомія та біопсія утворення ($n = 3$), торакотомія та видалення утворення ($n = 3$), інші ($n = 2$).

Для порівняння досліджуваних показників додатково було обстежено групу із 23 дітей подібного віку — від 2 до 17 років ($10,68 \pm 4,21$ року). Їм планувалося оперативне лікування травматологічної патології, а саме: видалення металоконструкції ($n = 11$), торакопластика ($n = 6$), відкрита репозиція ($n = 4$), інше ($n = 2$). З них було 14 хлопчиків та 9 дівчаток. Усі діти вважалися умовно здоровими.

Після надходження дітей до операційної катетеризацію периферичної вени та премедикацію не проводили. Відразу ж починали індукцію, яка у всіх випадках здійснювалася севофлораном масковим способом за циркуляційним контуром з високим газотоком (кисень, 8 л/хв). Індукція була ініційована швидким насиченням легенів газонаркотичною сумішшю, що містила 6–8 % севофлорану, з наступним переходом на низький газоток (суміш кисню з повітрям 1 : 2, 1 л/хв) у період підтримки анестезії. Анестетик подавали за допомогою наркозного апарата Leonbasic (Heinen+Löwenstein, Німеччина), з використанням випарника для севофлорану SevorangeAbbott. Застосовували препарат Sevorange (Abbott, США, флакони по 250 мл). При виникненні гіперкапнії, під час індукції на тлі спонтанного дихання, проводили допоміжну вентиляцію легенів із застосуванням мішка та маски до досягнення нормокапнії. Штучну вентиляцію легенів під час операції проводили в режимі нормовентиляції ($\text{EtCO}_2 = 36\text{--}38$ мм рт.ст.) киснево-повітряною сумішшю з $\text{FiO}_2 = 0,4$ наркозно-дихальним апаратом Leonbasic (Heinen+Löwenstein, Німеччина) по напівзакритому контуру.

Для оцінки стану дітей, ступеня вираженості у них запальних змін, особливо обумовлених пухлинним процесом, а також їх компенсаторно-адаптаційних реакцій на операційний стрес ми використовували низку клініко-лабораторних, біохімічних та функціональних методів обстеження. Усі показники крові (гемоглобін, кількість еритроцитів, лейкоцитів та їх формула розподілу) досліджувалися на аналізаторі АЕ-600 (Японія).

Показники гемодинаміки контролювалися за допомогою монітора «ЮТАС-300» (Україна). Вивчалися частота серцевих скорочень (ЧСС), артеріальний тиск

(АТ) систолічний (АТ сист.), діастолічний (АТ діаст.), середній (АТ сер.), пульсовий тиск (ПТ). Надалі проводився розрахунок ударного об'єму (УО) за модифікованою формулою для дітей STARR з розрахунком хвилинного об'єму кровообігу (ХОК), загального периферичного судинного опору (ЗПСО), а також рівня випробовуваного стресу (РВС) за формулою, запропонованою Шейх-Заде. Активність вегетативної нервової системи вимірювали за допомогою оцінки показників варіабельності серцевого ритму. Записи електрокардіограми використовувалися для розрахунку параметрів варіабельності серцевого ритму в годинній та частотній областях. Холтеровські вхідні дані ЕКГ записували протягом 5 хвилин за допомогою триканального холтеровського пристрою «Монітор електрокардіосигналів добовий SDM3». Усі записи були проаналізовані з використанням програми Agnita (версія 8.4.012, Україна). З метою визначення рівня адаптації або дезадаптації

оперованої дитини, крім визначення у неї можливих вегетативних реакцій, було оцінено і рівень кортизолу у плазмі.

Показники, пов'язані із запальними реакціями, які є ключовими факторами в оцінці вихідного стану дитини в операційний період, можуть надати цінну інформацію для кращого розуміння компенсаторно-адаптаційних можливостей дитини під час хірургічного втручання та анестезії. Рівні С-реактивного білка (СРБ) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6), фактора некрозу пухлини (TNF) визначалися стандартними наборами.

Статистичний аналіз проводився за допомогою стандартної програми Statistica 6.1 (StatSoft Inc., серійний номер AGAR909E415822FA), Порівняння показників проводилося на початку лікування за допомогою критерію Манна – Уїтні. Відмінності вважаються вірогідно значущими при $p < 0,05$.

Таблиця 1. Інтраопераційний моніторинг показників гемодинаміки в онкологічних хворих

| Показник | До оперативного втручання | Початок оперативного втручання | Травматичний момент операції | Кінець оперативного втручання | Через 24 години після операції |
|--------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| ЧСС (уд/хв) | 107,5 (ІКР 92,5–131,5) | 103,0 (ІКР 79,5–117,8) | 97,5 (ІКР 79,25–113,75) | 103,0 (ІКР 84,25–123,5) | 112,0 (ІКР 86,25–127,0) |
| p-value | | 5,153e-06* | 0,04135* | 2,105e-05* | 0,01381* |
| АТ сист. (мм рт.ст.) | 107,5 (ІКР 99,25–125,25) | 101,0 (ІКР 90,0–118,5) | 103,0 (ІКР 91,25–111,75) | 110,0 (ІКР 100,2–123,0) | 109,5 (ІКР 101,0–126,2) |
| p-value | | 6,384e-06* | 0,9605 | 4,867e-06* | 0,104 |
| АТ діаст. (мм рт.ст.) | 70,0 (ІКР 61,25–81,75) | 64,0 (ІКР 59,25–77,75) | 66,0 (ІКР 58,5–74,5) | 71,0 (ІКР 64,5–80,5) | 71,5 (ІКР 66,25–83,75) |
| p-value | | 0,0004314* | 0,9549 | 4,744e-05* | 0,07552 |
| ПТ (мм рт.ст.) | 38,0 (ІКР 36,0–42,75) | 35,5 (ІКР 32,25–40,0) | 37,0 (ІКР 29,5–40,0) | 37,5 (ІКР 34,0–39,0) | 37,0 (ІКР 34,25–40,0) |
| p-value | | 0,0152* | 0,2366 | 0,1025 | 0,2226 |
| АТ сер. (мм рт.ст.) | 83,0 (ІКР 72,92–96,67) | 75,0 (ІКР 69,75–91,5) | 79,67 (ІКР 70,58–85,67) | 83,33 (ІКР 76,08–94,00) | 83,67 (ІКР 77,75–97,17) |
| p-value | | 4,346e-05* | 0,977 | 6,987e-06* | 0,03664* |
| УО (мл) | 75,1 (ІКР 65,05–79,58) | 77,65 (ІКР 67,55–81,80) | 75,7 (ІКР 67,45–82,12) | 74,6 (ІКР 66,50–78,15) | 72,15 (ІКР 63,50–76,50) |
| p-value | | 0,01447* | 0,891 | 0,007003* | 0,04321* |
| ХОК (л/хв) | 8,720 (ІКР 5,869–10,001) | 7,979 (ІКР 4,766–9,672) | 7,372 (ІКР 5,025–9,137) | 7,834 (ІКР 5,168–9,452) | 8,330 (ІКР 5,090–9,686) |
| p-value | | 8,309e-05* | 0,1576 | 0,04967* | 0,3174 |
| ЗПСО (дин·с·см ⁻⁵) | 942,0 (ІКР 771,9–1988,2) | 980,4 (ІКР 811,0–2066,7) | 1081,0 (ІКР 793,7–1842,9) | 1036,8 (ІКР 803,8–1956,1) | 1055,5 (ІКР 849,2–2016,2) |
| p-value | | 0,6736 | 0,7813 | 0,9135 | 0,3539 |

Примітки: * – вірогідно значущі відмінності між етапами спостереження ($p < 0,05$); тут і в табл. 2–4: ІКР – інтерквартильний розмах.

Результати та обговорення

З боку анестезіолога дитина вимагає ретельної оцінки стану гемодинаміки та низки лабораторних показників. На початковому етапі, порівнюючи показники у пацієнтів обстежених груп, ми не побачили вірогідної різниці у кількості гемоглобіну та клітин крові. Що стосується збільшення загальних лейкоцитів, швидкості осідання еритроцитів (ШОЕ) та СРБ у дітей з онкологічною патологією, то це, найімовірніше, свідчило про реакцію організму на наявність пухлинного процесу.

Ми також не очікували жодних серйозних змін у вихідних показниках артеріального тиску. Хоча у дітей із раком грудної порожнини можуть спостерігатися серцево-судинні порушення, які впливатимуть на рівень артеріального тиску. Оцінка адекватності анестезії севофлюраном під час операції в онкологічних і травматологічних хворих ґрунтувалася на

показниках гемодинаміки, які наведені в табл. 1 та 2. При аналізі більшості параметрів виявлено подібну їх динаміку на всіх етапах, характерних для севофлюранової анестезії. Зокрема, аналіз змін частоти серцевих скорочень показав, що у хворих на онкологічну патологію відзначалося підвищення ЧСС на 16–18 % протягом усього періоду анестезії, ймовірно обумовлене стресовою лабільністю організму. У другій досліджуваній групі від етапу індукції до найбільш травматичного моменту відзначалось поступове зниження ЧСС із поверненням до початкових показників на етапі пробудження, на відміну від першої групи, де середні показники ЧСС залишалися вищими за вихідні значення.

Аналіз динаміки середнього артеріального тиску показав, що у всіх досліджуваних групах на етапі індукції відбувалося зниження АТ сер. Найменше ці зміни виражені при травматологічних операціях, що

Таблиця 2. Інтраопераційний моніторинг показників гемодинаміки у травматологічних хворих

| Показник | До оперативного втручання | Початок оперативного втручання | Травматичний момент операції | Кінець оперативного втручання | Через 24 години після операції |
|--------------------------------|----------------------------|--------------------------------|------------------------------|-------------------------------|--------------------------------|
| ЧСС (уд/хв) | 89,5 (ІКР 75,25–97,75) | 82,5 (ІКР 71,0–91,5) | 79,0 (ІКР 69,0–86,5) | 84,5 (ІКР 73,25–94,25) | 89,5 (ІКР 75,50–98,75) |
| p-value | | 2,009e-05* | 0,000243* | 1,967e-05* | 0,0001073* |
| АТ сист. (мм рт.ст.) | 117,5 (ІКР 109,2–128,5) | 114,0 (ІКР 103,5–122,5) | 109,0 (ІКР 100,0–119,8) | 112,0 (ІКР 106,2–125,5) | 120,0 (ІКР 110,8–127,5) |
| p-value | | 1,979e-05* | 8,107e-05* | 2,705e-05* | 7,374e-05* |
| АТ діаст. (мм рт.ст.) | 78,5 (ІКР 68,0–88,75) | 72,5 (ІКР 65,0–81,0) | 71,5 (ІКР 62,0–79,75) | 72,0 (ІКР 67,75–85,75) | 80,5 (ІКР 71,5–86,5) |
| p-value | | 1,958e-05* | 0,0003229* | 9,692e-05* | 0,0001535* |
| ПТ (мм рт.ст.) | 40,0 (ІКР 38,25–41,0) | 39,5 (ІКР 38,0–41,0) | 39,0 (ІКР 38,0–40,0) | 39,5 (ІКР 38,0–41,75) | 39,0 (ІКР 34,25–40,0) |
| p-value | | 0,1107 | 0,1252 | 0,5235 | 0,5235 |
| АТ сер. (мм рт.ст.) | 91,5 (ІКР 81,75–102,00) | 86,3 (ІКР 77,83–94,83) | 84,0 (ІКР 74,67–92,92) | 85,0 (ІКР 80,75–98,67) | 93,5 (ІКР 85,05–100,17) |
| p-value | | 2,111e-05* | 0,0001759* | 6,755e-05* | 0,0001468* |
| УО (мл) | 64,85 (ІКР 59,08–74,15) | 69,40 (ІКР 63,50–74,45) | 69,25 (ІКР 64,30–76,47) | 68,15 (ІКР 61,17–74,05) | 64,80 (ІКР 60,20–71,03) |
| p-value | | 2,146e-05* | 0,0005508* | 0,000412* | 0,0002565* |
| ХОК (л/хв) | 5,855 (ІКР 4,336–7,076) | 5,718 (ІКР 4,269–6,657) | 5,534 (ІКР 4,487–6,313) | 5,782 (ІКР 4,595–6,578) | 5,837 (ІКР 4,377–6,695) |
| p-value | | 0,01742* | 0,05583 | 0,009144* | 0,2477 |
| ЗПСО (дин·с·см ⁻³) | 1584,0 (ІКР 1200–2316) | 1545,0 (ІКР 1202–2303) | 1609,0 (ІКР 1240–2097) | 1520,0 (ІКР 1276–2127) | 1623,0 (ІКР 1311–2371) |
| p-value | | 0,02772* | 0,8788 | 0,8852 | 0,003523* |

Примітка: * – вірогідно значущі відмінності між етапами спостереження ($p < 0,05$).

пов'язано з більш м'якою дією на гемодинаміку севофлорану при покроковому його застосуванні.

Аналогічний характер змін спостерігався у показниках УО, ХОК, ЗПСО. Різниця цих показників на всіх етапах обстеження дітей, очевидно, була зумовлена особливостями дитячого організму, який страждає від онкологічних захворювань. Ми не спостерігали суттєвої дії севофлорану на центральну гемодинаміку. Найвні зміни були зумовлені проведенням інтраопераційної інфузії.

Говорячи про оперативне лікування, не можна не зупинитися на динаміці показників гемоглобіну та еритроцитів. Їх зниження спостерігалося у всіх групах, однак в онкологічних пацієнтів зниження гемоглобіну спостерігалося у 100 % випадків. Водночас при травматологічних операціях на другому етапі воно спостерігалося тільки у 77 % хворих. Аналогічна динаміка була і в показників кількості еритроцитів (табл. 3).

Нами вивчені зміни рівнів циркулюючих цитокінів до та після анестезії севофлораном у дітей з онкологіч-

Таблиця 3. Динаміка лабораторних показників крові

| Лабораторний показник крові | До оперативного втручання | | | Через 24 години після операції | | |
|-----------------------------------|---------------------------------------|---|------------------------------|---------------------------------------|---|------------------------------|
| | Група дітей з онкологічною патологією | Група дітей з травматологічною патологією | Вірогідність між групами (p) | Група дітей з онкологічною патологією | Група дітей з травматологічною патологією | Вірогідність між групами (p) |
| Hb (г/л) | 129,5 (ІКР 119,2–139,2) | 134,0 (ІКР 123,2–139,0) | 0,3060 | 121,0 (ІКР 109,2–129,5) | 130,0 (ІКР 122,2–135,5) | 0,01565* |
| Еритроцити ($\times 10^{12}/л$) | 4,15 (ІКР 3,80–4,67) | 4,20 (ІКР 3,80–4,70) | 0,4139 | 3,90 (ІКР 3,62–4,27) | 3,90 (ІКР 3,50–4,27) | 0,6142 |
| Лейкоцити ($\times 10^9/л$) | 12,5 (ІКР 9,02–15,27) | 6,8 (ІКР 5,72–9,42) | 0,003917* | 10,35 (ІКР 9,02–14,65) | 7,95 (ІКР 6,05–11,20) | 0,01736* |
| Лімфоцити (%) | 30,0 (ІКР 21,25–37,75) | 39,0 (ІКР 29,75–45,75) | 0,009128* | 27,50 (ІКР 20,00–37,25) | 36,50 (ІКР 30,00–42,75) | 0,002421* |
| Паличкоядерні нейтрофіли (%) | 9,5 (ІКР 5,25–12,75) | 7,0 (ІКР 5,0–9,0) | 0,07037* | 8,0 (ІКР 9,02–14,65) | 8,0 (ІКР 6,00–10,00) | 0,335 |
| Тромбоцити ($\times 10^9/л$) | 271,5 (ІКР 212,0–319,2) | 223,5 (ІКР 190,8–290,2) | 0,0429* | 212,0 (ІКР 194,0–272,5) | 220,5 (ІКР 180,5–254,0) | 0,2846 |
| ШОЕ (мм/год) | 14,0 (ІКР 9,25–17,75) | 7,0 (ІКР 4,25–8,00) | 4,134e-06* | 14,0 (ІКР 10,00–19,75), | 8,0 (ІКР 6,00–9,75) | 3,871e-06* |
| Глюкоза (ммоль/л) | 4,15 (ІКР 3,72–5,22) | 4,15 (ІКР 3,65–4,77) | 0,7084 | 3,95 (ІКР 3,52–4,65) | 4,85 (ІКР 4,52–5,17) | 0,01165* |

Примітка: * – вірогідно значущі відмінності між групами ($p < 0,05$).

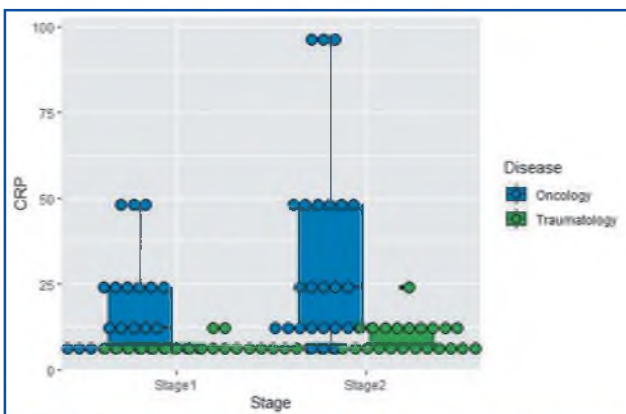


Рисунок 1. Варіабельність С-реактивного білка в обох групах

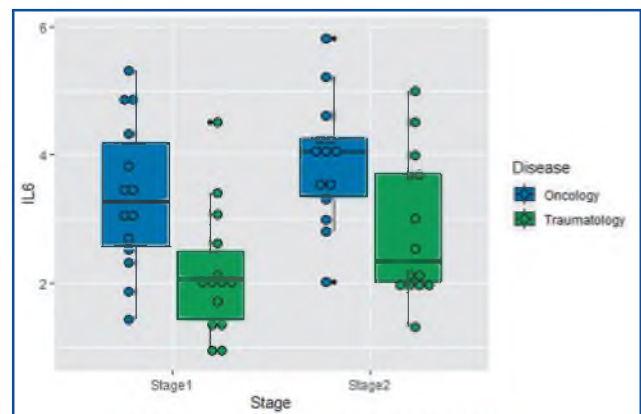


Рисунок 2. Варіабельність ІЛ-6 в обох групах

ною й травматологічною патологією до та після перенесеного хірургічного стресу. Оскільки зазвичай вважається, що анестетики послаблюють запальну реакцію, ми показали динаміку прозапальних цитокінів після севофлоранової анестезії у дітей, які страждають на рак.

Один із показників запальної реакції вже спочатку був у 2–2,5 рази більшим в онкологічних хворих порівняно з другою групою. І після севофлоранової анестезії рівень С-реактивного білка збільшився в 4 рази (рис. 1).

Аналогічна динаміка була продемонстрована і щодо прозапальних цитокінів. Уже спочатку були значні відмінності як ІЛ-6, так і TNF, проте після севофлоранової анестезії вони збільшувалися у двох групах (рис. 2, 3).

Інтенсивний стрес надмірно активує імунну систему, що призводить до запалення. Підтвердженням на-

явності стресової реакції в організмі дітей після хірургічного втручання є рівень кортизолу в крові (рис. 4), а також зміни варіабельності серцевого ритму (табл. 4).

Оцінюючи реакцію кортизолу на хірургічний стрес, ми виявили значне його зростання наприкінці оперативного втручання, проте в дітей другої групи рівень цього гормону зростав більше, ніж в онкологічних хворих. Вважати, що діти з пухлинами є більш стресостійкими або при травматологічній операції севофлоран має менший анагетичний ефект, поки неможливо через малий обсяг спостереження. Можна лише сказати, що розкид показників у другій групі був ширшим.

Оцінка рівня стресу й ступеня напруження регуляторних систем під час оперативного втручання та інгаляційної анестезії проводилася шляхом аналізу варіабельності серцевого ритму (ВРС). Згідно з отриманими даними, тільки загальна ВРС у дітей з онкологічною

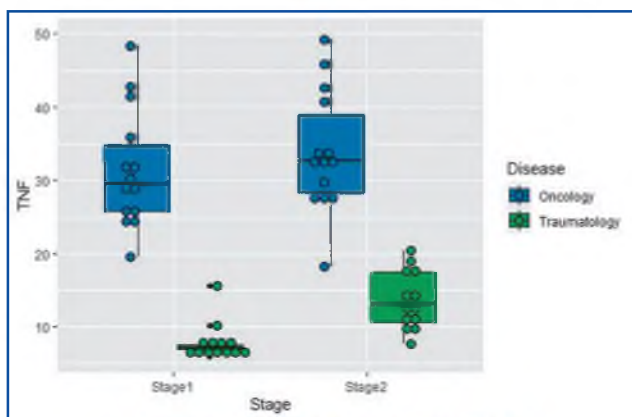


Рисунок 3. Варіабельність TNF в обох групах

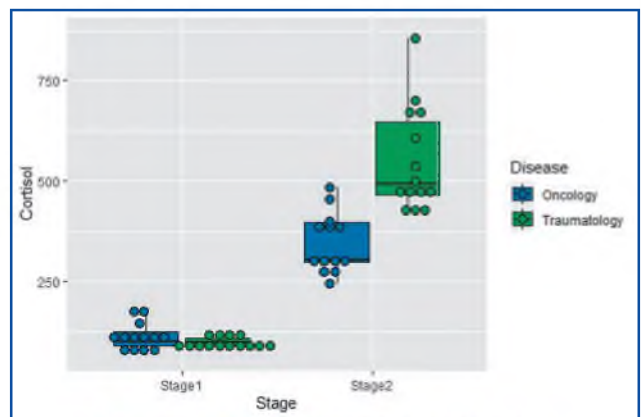


Рисунок 4. Варіабельність кортизолу в обох групах

Таблиця 4. Показники варіабельності серцевого ритму в обстежених хворих

| Показник кардіоінтервограм | До оперативного втручання | | | Після оперативного втручання | | | Через 24 години після операції | | |
|----------------------------|---------------------------------------|---|------------------------------|---------------------------------------|---|------------------------------|---------------------------------------|---|------------------------------|
| | Група дітей з онкологічною патологією | Група дітей з травматологічною патологією | Вірогідність між групами (p) | Група дітей з онкологічною патологією | Група дітей з травматологічною патологією | Вірогідність між групами (p) | Група дітей з онкологічною патологією | Група дітей з травматологічною патологією | Вірогідність між групами (p) |
| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
| TP (мс ²) | 1643 (ІКР 1382–2207) | 1959 (ІКР 1681–2463) | 0,0439* | 1626 (ІКР 1418–2007) | 2374 (ІКР 1978–2835) | 0,0018* | 1754 (ІКР 1490–2316) | 2218 (ІКР 1970–2723) | 0,0157 |
| VLF (мс ²) | 912,50 (ІКР 773,0–1132,0) | 928,5 (ІКР 764,2–1175,8) | 0,4959 | 863,0 (ІКР 728,0–1044,2) | 1071,5 (ІКР 931,8–1228,2) | 0,0084* | 902,5 (ІКР 810,2–1129,2) | 964,0 (ІКР 843,8–1123,8) | 0,3357 |
| LF (мс ²) | 742,0 (ІКР 560,0–950,0) | 715,5 (ІКР 591,2–906,2) | 0,5617 | 712,5 (ІКР 543,5–870,8) | 906,0 (ІКР 776,2–1110,0) | 0,0008* | 729,5 (ІКР 566,0–921,0) | 727,5 (ІКР 623,2–863,0) | 0,3664 |
| HF (мс ²) | 467,5 (ІКР 371,0–647,8) | 457,0 (ІКР 366,8–579,8) | 0,3395 | 508,5 (ІКР 434,2–614,0) | 642,0 (ІКР 521,5–696,5) | 0,0099* | 496,0 (ІКР 396,5–612,5) | 473,5 (ІКР 404,2–597,8) | 0,3940 |

Закінчення табл. 4

| 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 | 9 | 10 |
|---------------|----------------------------|----------------------------|---------|----------------------------|----------------------------|---------|----------------------------|----------------------------|--------|
| LF/HF | 1,25 (ІКР 0,82–1,67) | 0,85 (ІКР 0,70–1,47) | 0,07272 | 1,05 (ІКР 0,80–1,40) | 1,30 (ІКР 1,10–1,70) | 0,0309* | 1,25 (ІКР 0,90–1,57) | 1,15 (ІКР 0,90–1,67) | 0,3201 |
| SDNN (ms) | 57,00 (ІКР 42,25–82,00) | 52,00 (ІКР 35,25–66,75) | 0,1319 | 53,00 (ІКР 36,25–75,00) | 80,50 (ІКР 54,00–92,00) | 0,0111* | 57,50 (ІКР 38,00–79,75) | 66,50 (ІКР 47,50–81,00) | 0,2882 |
| RMSSD (ms) | 51,50 (ІКР 34,00–80,00) | 40,50 (ІКР 29,00–54,25) | 0,0781 | 45,00 (ІКР 26,75–73,50) | 65,00 (ІКР 46,75–82,75) | 0,0499* | 41,50 (ІКР 28,25–70,00) | 52,00 (ІКР 41,25–63,00) | 0,2039 |
| pNN50 (%) | 4,0 (ІКР 3,0–6,0) | 5,0 (ІКР 3,2–6,7) | 0,1901 | 4,0 (ІКР 2,0–4,7) | 4,0 (ІКР 3,0–5,7) | 0,1642 | 3,0 (ІКР 2,0–4,7) | 3,5 (ІКР 2,2–5,0) | 0,2088 |

Примітка: * – вірогідно значущі відмінності показників між групами ($p < 0,05$).

патологією була вищою порівняно з 2-ю групою. Решта спектральних показників, які свідчили про напруження вегетативної нервової системи, не мали вірогідних відмінностей. Однак під час травматичного моменту операції ми спостерігали активні зміни ВРС. Практично у всіх спектральних діапазонах у дітей з онкологічними захворюваннями було вірогідне зниження порівняно з другою групою. Якщо у дітей з раком динаміка досліджуваних частот та їх співвідношення не мали вірогідних відмінностей, то при травматологічних операціях спостерігався досить виражений підйом кількісних величин ВРС. Значна відмінність ЧСС між групами в інтраопераційному періоді дає змогу припустити, що реакція на стрес у дітей з онкологічною патологією була нижчою, що може бути особливістю їхньої стресової реакції. При травматологічних операціях можливий зв'язок між стресом та реакцією вегетативної нервової системи був обумовлений недостатнім аналгетичним рівнем.

Висновки

Таким чином, при інгаляційній анестезії севофлораном профіль реакції на стрес у дітей з онкологічною патологією відрізняється від такого у пацієнтів із травмами: підвищенням частоти серцевих скорочень, значним зниженням АТ сер., посиленням запалення із системними прозапальними цитокиновими реакціями. Кінетика змін ІЛ-6 узгоджується з показником С-реактивного білка, однак ступінь приросту цього пептиду був меншим порівняно з травматологічними хворими через його високий вихідний рівень. На тлі севофлорану стресовий підйом кількісних величин ВРС спостерігався у всіх дітей, які обстежувались, що може бути обумовлено особливістю інгаляційної анестезії. Сучасні схеми анестезії поліпшили результати педіатричних онкологічних пацієнтів, пригнічуючи екстремальні стресові реакції. Майбутні дослідження необхідні, щоб зрозуміти, як оптимізувати модуляцію стресових реакцій та знайти точні маркери для оптимальної модуляції.

Конфлікт інтересів. Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при підготовці даної статті.

Список літератури

1. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)*. Ed. by Gelband H., Jha P., Sankaranarayanan R. et al. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development/The World Bank, 2015. 360 p.
2. Singh M. Stress response and anaesthesia altering the peri and post-operative management. *Indian J. Anaesth.* 2003. Vol. 47(6). P. 427-434.
3. Roberts S. *Paediatric anaesthesia (2nd ed.)*. Ed. by Roberts S. Oxford: Oxford University Press, 2019. 720 p.
4. George L. Sevoflurane and airway anaesthesia. *Anaesth. Intensive Care.* 2012. Vol. 40. P. 559.
5. Aouad M.T., Yazbeck-Karam V.G., Mallat C.E., Esso J.J., Siddik-Sayyid S.M., Kaddoum R.N. The effect of adjuvant drugs on the quality of tracheal intubation without muscle relaxants in children: a systematic review of randomized trials. *Paediatr. Anaesth.* 2012. Vol. 22. P. 616-626. doi: 10.1111/j.1460-9592.2012.03845.x.
6. Wang C.-H., Luo J., Li J. et al. Efficacy of inhalational sevoflurane anesthesia induction on inhibiting the stress response to endotracheal intubation in children with congenital heart disease. *European Review for Medical and Pharmacological Sciences.* 2018. Vol. 22. P. 1113-1117. doi: 10.26355/eurrev_201802_14399.
7. Kalkman H.O. Novel Treatment Targets Based on Insights in the Etiology of Depression: Role of IL-6 Trans-Signaling and Stress-Induced Elevation of Glutamate and ATP. *Pharmaceuticals.* 2019. Vol. 12(3). P. 113. doi: 10.3390/ph12030113.
8. Yuki K., Matsunami E., Tazawa K., Wang W., DiNardo J.A., Koutsogiannaki S. Pediatric Perioperative Stress Responses and Anesthesia. *Transl. Perioper. Pain Med.* 2017. Vol. 2(1). P. 1-12.
9. Galley H.F., DiMatteo M.A., Webster N.R. Immunomodulation by anaesthetic, sedative and analgesic agents: does it matter? *Intensive Care Med.* 2000. Vol. 26. P. 267-274. doi: 10.1007/s001340051149.
10. Marana E., Russo A., Colicci S. et al. Desflurane versus sevoflurane: a comparison on stress response. *Minerva anestesologica.* 2013. Vol. 79(1). P. 7-14.
11. Ishikawa M., Iwasaki M., Zhao H. et al. Inhalational Anesthetics Inhibit Neuroglia Cell Proliferation and Migration via miR-138,

-210 and -335. *Int. J. Mol. Sci.* 2021. Vol. 22(9). P. 4355. doi: 10.3390/ijms22094355.

12. Cata J.P., Hagan K.B., Bhavsar S.D. et al. The use of isoflurane and desflurane as inhalational agents for glioblastoma surgery. A survival analysis. *J. Clin. Neurosci.* 2017. Vol. 35. P. 82-87. doi: 10.1016/j.jocn.2016.10.006.

13. Melchi C.F., Mele A., Baliva G. et al. Prognostic value of anesthesia type for patients treated for cutaneous melanoma. *Dermatol. Surg.* 1995. Vol. 21(9). P. 786-788. doi: 10.1111/j.1524-4725.1995.tb00297.x.

14. Xu Y., Jiang W., Xie Sh., Xue F., Zhu X. The Role of Inhaled Anesthetics in Tumorigenesis and Tumor Immunity. *Cancer Manag. Res.* 2020. Vol. 12. P. 1601-1609. doi: 10.2147/CMAR.S244280.

15. Koelsch S., Boehlig A., Hohenadel M., Nitsche I., Bauer K., Sack U. The impact of acute stress on hormones and cytokines and how their recovery is affected by music-evoked positive mood. *Scientific Reports.* 2016. Vol. 6. Article No. 23008. doi: 10.1038/srep23008.

Отримано/Received 11.02.2023

Рецензовано/Revised 16.02.2023

Прийнято до друку/Accepted 20.02.2023 ■

Information about authors

Volodymyr Snisar, MD, PhD, Professor at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: redact@i.ua

Denys Myronov, PhD-student, Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, Faculty of Postgraduate Education, Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine; e-mail: mironoffdv@gmail.com; phone: +380 (66) 726-80-53

Conflicts of interests. Authors declare the absence of any conflicts of interests and own financial interest that might be construed to influence the results or interpretation of the manuscript.

V.I. Snisar, D.V. Myronov

Dnipro State Medical University, Dnipro, Ukraine

Comparative study of the analgesic and anti-stress effect of inhalation anesthesia in children with cancer and trauma pathology during surgical treatment

Abstract. Background. Adequate anesthesia is of great importance for patient safety, it reduces stress reactions to surgery and trauma. The perfection of modern anesthesia allows performing complex operations in different age periods in patients at high surgical and anesthetic risk. To limit the activation of neuroendocrine, inflammatory and immune reactions during surgery, new methods of anesthesia are constantly being searched for, different inhalation and non-inhalation drugs for anesthesia are compared in order to find an ideal "stress-free" anesthetic. Currently, during cancer surgeries, sevoflurane is widely used, but there are few studies showing efficiency of this inhalation anesthetic in children during surgical treatment of tumors and its effect on operative trauma and the reaction of the child's body to stress. The purpose of our research is to study the extent to which sevoflurane limits the activation of neurovegetative, inflammatory, and immune responses in children during cancer surgery. **Materials and methods.** Twenty-seven children (first group) aged from 1 to 17 years (6.04 ± 5.84 years), who came for surgical treatment of cancer, were examined. To compare the studied indicators, 23 children (second group) aged from 2 to 17 years (10.68 ± 4.21 years) were additionally examined, they were

scheduled for surgical treatment of trauma pathology. **Results.** Evaluation of the adequacy of sevoflurane anesthesia during operations in cancer and trauma patients showed that most hemodynamic parameters had similar changes at all stages, which is typical for this type of anesthesia. We studied changes in C-reactive protein and circulating cytokines before and after anesthesia with sevoflurane in children with cancer and trauma pathology. C-reactive protein level increased 4 times, but initially its level was 2–2.5 times higher in cancer patients. Similar dynamics was demonstrated with pro-inflammatory cytokines (interleukin-6 and tumor necrosis factor). By the end of surgical intervention, a significant increase of cortisol was noted; however, in the children of the second group, the level of this hormone increased more compared with cancer patients. All spectral indicators of heart rate variability, which testified to the tension of the autonomic nervous system, had a significant difference between the groups. **Conclusions.** During inhalation anesthesia with sevoflurane, the profile of stress response in children with cancer differs from that in patients with trauma pathology.

Keywords: children; cancer and trauma pathology; anesthesia; sevoflurane