

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДНІПРОВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

МИРОНОВ ДЕНИС ВОЛОДИМИРОВИЧ

УДК 616-006-053.2-089.5-07(043)

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ СТРЕСОВОЇ ВІДПОВІДІ ТА ЗАПАЛЬНОЇ РЕАКЦІЇ У
ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПРИ
ВНУТРІШНЬОВЕННІЙ ТА ІНГАЛЯЦІЙНІЙ АНЕСТЕЗІЇ**

228 «Педіатрія»
22 «Охорона здоров'я»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

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

_____ Денис Миронов

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор, Снісарь Володимир
Іванович

Дніпро – 2023

АНОТАЦІЯ

Миронов Д.В. Особливості стресової відповіді та запальної реакції у дітей з онкологічною патологією при внутрішньовенній та інгаляційній анестезії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 228 – «Педіатрія» (22 – «Охорона здоров'я»). – Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, 2023.

Дисертацію присвячено обґрунтуванню, дослідженню та впровадженню в клініку оптимальних варіантів анестезіологічного забезпечення у дітей під час хірургічного лікування пухлин.

Робота проведена на підставі аналізу особливостей перебігу періопераційного періоду та виходів лікування 98 дітей віком від 1 до 17 років з онкологічною (1 група) та травматологічною (2 група) патологією, розподілених на підгрупи в залежності від типу анестезії. Дітям 1А та 2А підгруп проводили пропофолом та фентанілом. Дітям 1Б та 2Б підгруп проводили анестезію комбіновану анестезію севофлюраном та фентанілом. Групи обстежених хворих були співставимі за віком, статтю та індексом маси тіла.

Для оцінки стану дітей, ступеню виразності у них запальних змін, особливо обумовлених пухлинним процесом, а також їх компенсаторно – адаптаційних реакцій на операційний стрес ми використовували клінічні, інструментальні, апаратні, лабораторні та розрахункові методи. Серед показників гемодинаміки вивчалися частота серцевих скорочень (ЧСС), систолічний (АТС), діастолічний (АТД) та середній (САТ) артеріальний тиск, пульсовий тиск (ПТ). Надалі проводився розрахунок ударного об'єму (УО) за модифікованою формулою для дітей STARR з подальшим розрахунком хвилинного об'єму кровообігу (ХОК), загального периферичного судинного опору (ЗПСО), а також рівня відчуваного стресу (РВС) за формулою, запропонованою Шейх-Заде. Активність вегетативної нервової системи вимірювали за допомогою оцінки показників варіабельності серцевого ритму (ВСР).

Для розрахунку параметрів ВСР у часовій та частотній областях використовувалися холтерівські вхідні дані електрокардіограми (ЕКГ), яку записували протягом 5 хвилин за допомогою трьохканального холтерівського пристрою. З метою визначення рівня адаптації або дезадаптації дитини за допомогою стандартних наборів реагентів для імуноферментного визначення в сироватці крові методом імуноферментного аналізу визначали концентрацію кортизолу, інтерлейкіну-6 (IL-6) та фактору некрозу пухлин – альфа (TNF α). Також з метою оцінки запальної відповіді визначали рівень С – реактивного білка (СРБ) у сироватці крові. Дослідження складалося з V етапів: I етап – до хірургічного втручання та анестезіологічного супровіду; II етап – визначення показників під час індукції в анестезію; III етап – визначення показників під час травматичного етапу операції; IV етап – визначення показників наприкінці операції; V етап – визначення показників через 24 години після операції. Прикінцевими точками при оцінці ефективності лікування були показники компенсаторно – адаптаційних можливостей організму.

Встановлено, що у передопераційному періоді результати клінічного аналізу крові не мали значного відхилення від норми. Показники гемодинаміки були в межах вікового центільного інтервалу. Підвищення показника РВС на 12 % не мало достовірної відмінності ($p=0,98$). Профіль стресових реакцій на майбутнє оперативне лікування дітей з онкологією був помірно вираженим, що підтверджувалося сплеском кортизолу на 15,6 % ($p=0,06$) та зниженим рівнем низькочастотної складової ВСР (VLF) на 30,7 % ($p=0,001$) та TP на 14,9 % ($p=0,001$). Підвищення рівня СРБ у 2,6 рази ($p<0,001$), IL-6 на 28,6 % ($p=0,001$) та TNF α у 3,3 рази ($p=0,001$) може бути за рахунок наявності хронічного запалення у дітей із раком і прихованої стресової схильності.

У дітей з онкологічною патологією на тлі внутрішньовенної анестезії у 91,3 % пацієнтів спостерігалось зменшення стресової відповіді, коли медіана РВС вже на другому етапі знижувалася на 22,5 % ($p<0,001$). Під впливом пропофолу спостерігалось зменшення САТ на 13,4 % ($p<0,001$) та на 15,2 % ЧСС ($p=0,002$). У 69,5 % дітей зростала потужність у діапазоні високих частот HF (на 3,3 %), а у 50,5 %

пацієнтів було коливання спектру LF на другому та третьому етапах від в межах -4% до $+5\%$ відповідно і простежувалась активність в діапазоні VLF ($p=0,009$). Рівень кортизолу підвищувався в 2,8 разів ($p=0,006$), але збільшення IL-6 відбувалося всього на 10% ($p=0,024$) при незмінному вмісту TNF α ($p=0,095$).

При інгаляційній анестезії під час онкологічних операцій показники ЧСС та САТ зменшувалися в середньому на 10% ($p<0,05$). Відбувалося і зниження рівня відчуваного стресу (на 14% , $p=0,003$). На тлі севофлюрану відзначалася загальне пригнічування всіх показників в спектрі низьких і дуже низьких частот ВСР. Так в потужності спектру LF, VLF та HF спостерігалось їх зниження на 4% ($p=0,003$), 5% ($p<0,001$) та 20% ($p=0,005$) відповідно. Стресова відповідь характеризувалася зростанням 2,4 рази рівня кортизолу ($p<0,001$) та збільшенням на 20% IL-6 ($p=0,034$) та на 10% TNF α ($p<0,001$).

При внутрішньовенній анестезії у пацієнтів без онкологічної патології стресова відповідь в їх організмі проявлялась зменшенням інтегративного показника РВС на $15,9\%$, помірними гемодинамічними змінами: САТ максимально знижувався на 8% , ЧСС – на 9% , ХОК – на 10% . На тлі пропофолу реакція ВНС відчувалась в підйомі активності симпатичної на парасимпатичної її складової. Потужність в діапазоні LF та HF посилювалось на 8% ($p<0,001$). Спостерігалось зростання кортизолу (в 4,3 рази), а також і прозапальних цитокінів. Рівень IL-6 та TNF α збільшувався на 22% і 41% ($p<0,001$).

У пацієнтів під час інгаляційної анестезії при травматологічних операціях максимальне достовірне зниження САТ було на 6% ($p<0,001$), ЧСС на 10% ($p<0,001$). При цьому ХОК був на вихідному рівні. На тлі севофлюрану активність ВНС проявлялась кількісним підйомом всіх значень ВСР. Загальна потужність спектру в діапазону LF, VLF, HF посилювалася на 21% ($p<0,001$), 13% ($p=0,005$) та 28% ($p=0,001$) відповідно. Спостерігався і значний зріст кортизолу (в 5 разів, $p<0,001$). Кінетика змін IL-6 та TNF α узгоджувалася з показником С – реактивного білка. У 85% – 100% пацієнтів ступінь їх збільшення була – $14,5\%$ і 47% відповідно ($p<0,001$).

Всі діти, яким проводиться оперативне лікування будь якої патології та незалежно від анестезії відчували стрес. Профіль стресових реакцій при ТВА у дітей з онкологічною патологією характеризувався більшим зниженням РВС на (7 %) та стабільністю ВНС, при помірному зростанні потужності діапазону HF в порівнянні з травматологічними пацієнтами. Спостерігався і в 2 рази менший підйом рівня кортизолу. Запальна реакція організму на підставі змін IL-6 та TNF α була найменше у дітей з онкологічною патологією. При інгаляційній анестезії гемодинамічні зрушення були менше виражені у дітей з травматологічної патологією за рахунок підвищення активності ВНС та рівня кортизолу. Стрессова відповідь організму у дітей з неонкологічною патологією проявлялась також і більшим зростанням прозапальних цитокінів.

На підставі отриманих результатів можна припустити, що внутрішньовенна анестезія з позиції антистрессової відповіді та запальної реакції дітей, була кращою при онкологічних операціях. У пацієнтів при травматологічних операціях інгаляційна анестезія може бути пріоритетним вибором.

Наукова новизна дослідження: Визначено оптимальний метод анестезії та її вплив на стрессову відповідь та запальну реакцію організму в дітей з онкологічною патологією. При проведенні внутрішньовенної та інгаляційної анестезії з'ясований профіль реакції на хірургічний стрес у дітей з онкологічною та травматологічною патологією, що відрізняється. Показано, що внутрішньовенні режими анестезії з позиції антистрессової відповіді та протизапальної дії були кращими у дітей при онкологічних операціях. Означено, що внутрішньовенна анестезія є оптимальною і має переваги при хірургічному лікуванні дітей з пухлинами. Ще раз стверджувано, що вимір варіабельності серцевого ритму при оперативних втручаннях під час вегетативного виклику має велике значення. Доведено, що баланс прозапальних реакцій свідчать про нейрогуморальну стрессову реакцію в організмі дитини під час оперативного втручання. Підтверджено імуномодельючу та протизапальну дію пропофолу в порівнянні з інгаляційним анестетиком – севофлюраном.

Практичне та теоретичне значення дослідження. Результати даного дослідження відображають вплив різних видів анестезії на стресову відповідь та запальну реакцію організму дітей з онкологічною патологією, що дозволяє створити основні принципи визначення оптимального методу анестезії в онкохірургії дитячого віку.

Опубліковане повідомлення в Переліку наукової (науково – технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я «Спосіб діагностики рівня періопераційного стресу та компенсаторно – адаптаційних можливостей організму в дітей з онкологічною патологією» (випуск №9, 2023 р).

Ключові слова: діти, травми, онкологічні захворювання, компенсаторно – адаптаційні реакції, стрес, анестезіологічне забезпечення, інгаляційна анестезія, внутрішньовенна анестезія

SUMMARY

Myronov D.V. Features of stress response and inflammatory reaction in children with oncological pathology during intravenous and inhalation anesthesia. – Qualifying scientific work on manuscript rights.

Dissertation for the Doctor of Philosophy degree in specialty 228 – "Pediatrics" (22 – "Health Care"). – Dnipro State Medical University, Dnipro, 2023.

The dissertation is devoted to the substantiation, research and clinical implementation of the optimal options for anesthetic support in children during surgical treatment of tumors.

The work was carried out on the basis of the analysis of the perioperative period course features and the treatment outcomes of 98 children aged 1 to 17 years with oncological (group 1) and traumatological (group 2) pathology, divided into subgroups depending on the type of anesthesia. Children of subgroups 1A and 2A were anesthetized with propofol and fentanyl. Children of 1B and 2B subgroups underwent combined anesthesia with sevoflurane and fentanyl. The groups of examined patients were comparable in terms of age, gender and body mass index.

We used clinical, instrumental, hardware, laboratory and computational methods to assess the condition of children, the degree of expressiveness of inflammatory changes in them, especially caused by the tumor process, as well as their compensatory and adaptive reactions to operative stress. Hemodynamic indicators such as heart rate (HR), systolic (SBP), diastolic (DBP) and mean (MAP) blood pressure, pulse pressure (PP) were studied. In the future, the stroke volume (SV) was calculated according to the modified STARR formula for children, followed by the calculation of the minute volume of blood circulation (MV), systemic vascular resistance (SVR), as well as the perceived stress score (PSS) according to the formula proposed by Sheikh-Zade. The activity of the autonomic nervous system was measured by assessing heart rate variability (HRV). To calculate HRV parameters in the time and frequency domains, Holter input data of the electrocardiogram (ECG), which was recorded for 5 minutes using a three-channel Holter device, were used. In order to determine the level of adaptation or maladaptation in the child using standard sets

of reagents for immunoenzymatic detection in blood serum, the concentration of cortisol, interleukin-6 (IL-6) and tumor necrosis factor-alpha (TNF α) in blood serum was determined by immunoenzymatic analysis. Also, in order to assess the inflammatory response, the level of C-reactive protein (CRP) in blood serum was determined. The study consisted of V stages: stage I – before surgical intervention and anesthesiological support; stage II – determination of indicators during induction of anesthesia; stage III – determination of indicators during the traumatic stage of the operation; stage IV – determination of indicators at the end of the operation; stage V – determination of indicators 24 hours after the operation. The end points in the evaluation of the effectiveness of the treatment were indicators of compensatory and adaptive capabilities of the body.

It was established that in the preoperative period, the results of clinical blood analysis did not deviate significantly from the normal. Hemodynamic indicators were within the age centile interval. A 12 % increase in the PSS index did not have a significant difference ($p=0.98$). The profile of stress reactions to the future surgical treatment of children with oncology was moderately expressed, which was confirmed by a spike in cortisol by 15.6 % ($p=0.06$) and a reduced level of the very low-frequency component of HRV (VLF) by 30.7 % ($p=0.001$) and TR by 14.9 % ($p=0.001$). An increase in the level of CRP by 2.6 times ($p<0.001$), IL-6 by 28.6 % ($p=0.001$) and TNF α by 3.3 times ($p=0.001$) may be due to the presence of chronic inflammation in children with cancer and hidden stress tendency.

In children with oncological pathology on the background of intravenous anesthesia, 91.3 % of patients experienced a reduction in the stress response, when the median PSS decreased by 22.5 % already at the second stage ($p<0.001$). Under the influence of propofol, there was a decrease in MAP by 13.4 % ($p<0.001$) and HR by 15.2 % ($p=0.002$). In 69.5 % of children, the power in the high frequency range (HF) increased (by 3.3 %), and in 50.5 % of patients there was a fluctuation of the LF spectrum in the second and third stages from -4 % to +5 %, respectively, and was traced activity in the VLF range ($p=0.009$). Cortisol level increased 2.8 times ($p=0.006$), but IL-6 increased by only 10 % ($p=0.024$) with unchanged TNF α content ($p=0.095$).

With inhalation anesthesia during oncological operations, HR and MAP decreased by an average of 10 % ($p < 0.05$). There was also a decrease in the PSS (by 14 %, $p = 0.003$). Against the background of sevoflurane, there was a general suppression of all indicators in the spectrum of low and very low HRV frequencies. Thus, in the power of the LF, VLF and HF spectrum, their decrease was observed by 4 % ($p = 0.003$), 5 % ($p < 0.001$) and 20 % ($p = 0.005$), respectively. The stress response was characterized by a 2.4-fold increase in the cortisol level ($p < 0.001$), a 20 % increase in IL-6 ($p = 0.034$) and a 10 % increase in TNF α ($p < 0.001$).

During intravenous anesthesia in patients without oncological pathology, the stress response in their body was manifested by a 15.9 % decrease in the integrative index of PSS, moderate hemodynamic changes: MAP maximally decreased by 8 %, HR by 9 %, MV by 10 %. Against the background of propofol, the response of the central nervous system manifested in the rise of the activity of its sympathetic and parasympathetic components. Power in the LF and HF range increased by 8 % ($p < 0.001$). There was an increase in cortisol (by 4.3 times), as well as pro-inflammatory cytokines. The level of IL-6 and TNF α increased by 22 % and 41 % ($p < 0.001$).

In patients undergoing inhalation anesthesia during trauma operations, the maximum reliable decrease in MAP was by 6 % ($p < 0.001$), heart rate – by 10 % ($p < 0.001$). At the same time, the MV was at the initial level. Against the background of sevoflurane, the activity of the central nervous system was manifested by a quantitative increase in all HRV values. The total spectrum power in the LF, VLF, HF range increased by 21 % ($p < 0.001$), 13 % ($p = 0.005$) and 28 % ($p = 0.001$), respectively. A significant increase in cortisol was also observed (5 times, $p < 0.001$). The kinetics of changes in IL-6 and TNF α were consistent with the index of C-reactive protein. In 85 % – 100 % of patients, the degree of their increase was 14.5 % and 47 %, respectively ($p < 0.001$).

All children undergoing surgical treatment for any pathology and regardless of anesthesia experienced stress. The profile of stress reactions during intravenous anesthesia in children with oncological pathology was characterized by a greater decrease in the level

of experienced stress (by 7 %) and stability of the autonomous nervous system, with a moderate increase in the power of the HF range in comparison with trauma patients. A 2-fold lower rise in cortisol was also observed. The inflammatory reaction of the body based on changes in IL-6 and TNF α was the least in children with oncological pathology. During inhalation anesthesia, hemodynamic changes were less pronounced in children with traumatic pathology due to increased activity of the central nervous system and cortisol levels. The stress response in children with non-oncological pathology was also manifested by a greater increase in pro-inflammatory cytokines.

Considering the obtained results, it can be assumed that intravenous anesthesia was better in terms of anti-stress response and inflammatory reaction of children during oncological operations. Inhalation anesthesia can be a priority choice for patients undergoing trauma operations.

Scientific novelty of the research. The optimal method of anesthesia and its effect on the stress response and inflammatory reaction of the body in children with oncological pathology were determined. During intravenous and inhalation anesthesia, a different profile of the reaction to surgical stress in children with oncological and traumatic pathology was revealed. It was shown that intravenous anesthesia regimens from the standpoint of anti-stress response and anti-inflammatory effect were better in children during oncological operations. It was determined that intravenous anesthesia is optimal and has advantages in the surgical treatment of children with tumors. It is once again asserted that the measurement of heart rate variability during operative interventions during autonomic challenge is of great importance. It has been proven that the balance of pro-inflammatory reactions indicates a neurohumoral stress reaction in the child's body during surgery. The immunomodulating and anti-inflammatory effect of propofol was confirmed in comparison with the inhalation anesthetic – sevoflurane.

Practical and theoretical value. The results of this study reflect the influence of various types of anesthesia on the stress response and inflammatory reaction of the body of

children with oncological pathology, which allows us to create basic principles for determining the optimal method of anesthesia in pediatric oncology surgery.

A notice in the List of scientific (scientific and technical) products intended for the implementation of the achievements of medical science in the field of health care "Method of diagnosing the level of perioperative stress and compensatory and adaptive capabilities of the body in children with oncological pathology" has been published (issue #9, 2023).

Key words: children, injuries, oncological diseases, compensatory-adaptive reactions, stress, anesthetic support, inhalation anesthesia, intravenous anesthesia

Список публікацій здобувача за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Снісарь В.І., Миронов Д.В. Патофізіологічні особливості онкохворих дітей. Що повинен знати та контролювати анестезіолог перед операцією. *Медицина невідкладних станів*, 2022. № 18(4). С. 30–37. *(Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та написання роботи, аналіз отриманих даних проводився спільно зі співавтором).*

2. Снісарь В.І., Миронов Д.В. Особливості реакцій організму дітей з онкологічними захворюваннями при внутрішньовенній анестезії з пропофолом. *Здоров'я дитини*, 2022. № 17(4). С. 26-32. *(Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та написання роботи, аналіз отриманих даних проводився спільно зі співавтором).*

3. Снісарь В.І., Миронов Д.В. Інгаляційна анестезія та стрес у дітей з онкологічними захворюваннями. *Здоров'я дитини*, 2022. № 17(5). С. 9-17. *(Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та написання роботи, аналіз отриманих даних проводився спільно зі співавтором).*

4. Снісарь В.І., Миронов Д.В. Порівняльне дослідження знеболювальної та антистресової дії інгаляційної анестезії у дітей з онкологічною та травматологічною патологією при хірургічному лікуванні. *Здоров'я дитини*, 2023. № 18(2). С. 49-56. *(Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та написання роботи, аналіз отриманих даних проводився спільно зі співавтором).*

Наукові праці, що засвідчують апробацію дисертації

5. Снісарь В.І., Миронов Д.В. Периопераційні особливості у дітей з онкологічною патологією. *Матеріали VIII Національного конгресу анестезіологів*

України 21-23 вересня 2021 р. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2021. № 3(96). С. 103-104.

6. Снісарь В.І., Миронов Д.В.. Особливості гемодинаміки у дітей з онкологічною патологією під час інгаляційної анестезії. *Матеріали конгресу анестезіологів України; 25-26 листопада 2022 р. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2022. № 3(100). С. 54.*

7. Snisar V.I., Myronov D.V. Features of immunological markers of children with oncological pathology in preoperative period. *International scientific conference “New trends and unsolved issues in medicine”: conference proceedings (July 29–30, 2022. Riga, the Republic of Latvia).* Riga, Latvia : “Baltija Publishing”, 2022. P. 171-173.

8. Снісарь В.І., Миронов Д.В., Бондаренко Я.С. Особливості показників гемодинаміки в передопераційному періоді у онкохворих дітей. *Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики».* Київ, 2022. С. 44-47.

9. Снісарь В.І., Миронов Д.В., Бондаренко Я.С. Особливості лабораторних показників в передопераційному періоді у дітей з онкологічною патологією. *Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки».* Львів, 2022. С. 38-40.

10. Снісарь В.І., Миронов Д.В., Бондаренко Я.С. Імунологічні особливості в передопераційному періоді у дітей з онкологічною патологією. *Матеріали тез Британо-Українського симпозиуму (БУС-14) «Мультидисциплінарний підхід в анестезіології та інтенсивній терапії: від теорії до практики. Медицина невідкладних станів, 2022. №18(8). С. 72.*

11. Наукове повідомлення до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я: «Спосіб діагностики рівня періопераційного стресу та компенсаторно-

адаптаційних можливостей організму в дітей з онкологічною патологією». Реєстр № 14/9/23. *Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.* (Випуск 9). Київ, 2023. С. 23.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	16
ВСТУП.....	18
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	24
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	43
РОЗДІЛ 3. ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ.....	55
РОЗДІЛ 4. ВПЛИВ ТОТАЛЬНОЇ ВНУТРІШНЬОВЕННОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА РЕАКЦІЮ ОРГАНІЗМУ НА СТРЕС У ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНОЮ ТА ТРАВМАТОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ.	68
РОЗДІЛ 5. ВПЛИВ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА СТРЕСОВУ ВІДПОВІДЬ У ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНОЮ ТА ТРАВМАТОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПРИ ЇХ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ.....	85
РОЗДІЛ 6. АНТИСТРЕСОВА ДІЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОЇ ТА ІНГАЛЯЦІЙНОЇ АНЕСТЕЗІЇ У ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНОЮ ТА ТРАВМАТОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ	101
РОЗДІЛ 7. ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ АНТИСТРЕСОВОЇ АНЕСТЕЗІЇ У ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ. УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ	115
ВИСНОВКИ	123
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	125
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	126
ДОДАТКИ	149

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АТ – артеріальний тиск

АТД – діастолічний артеріальний тиск

АТС – систолічний артеріальний тиск

ВНС – вегетативна нервова система

ВСР – варіабельність серцевого ритму

ЕКГ – електрокардіографія

ЗПСО – загальний периферичний судинний опір

ІМТ – індекс маси тіла

ПТ – пульсовий тиск

РВС – рівень відчуваного стресу

САТ – середній артеріальний тиск

ТВА – тотальна внутрішньовенна анестезія

ЧСС – частота серцевих скорочень

УО – ударний об'єм

ХОК – хвилинний об'єм кровообігу

ЦНС – центральна нервова система

ШВЛ – штучна вентиляція легенів

ШОЕ – швидкість осідання еритроцитів

EtCO₂ – парціальний тиск вуглекислого газу наприкінці видиху

FiO₂ – фракція кисню у вдихуваному повітрі

HF – потужність у діапазоні високих частот

IL-6 – інтерлейкін-6

LF – потужність у діапазоні низьких частот

LF/HF – співвідношення LF/HF

pNN50 – частка суміжних інтервалів N-N, різниця між якими >50 мс

RMSSD – стандартне (середньоквадратичне) відхилення різниці послідовних інтервалів N–N

SDNN – стандартне відхилення інтервалів N–N

TNF α – фактору некрозу пухлин – альфа

TP – варіація N–N інтервалів тривалістю 5 хв

VLFF – потужність у діапазоні дуже низьких частот

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми. Дитяча онкологія є однією з найгостріших проблем сучасного світу [1]. Рівень захворюваності та смертності серед дітей, який припадає на злоякісні новоутворення, є невисоким в абсолютних цифрах — він обчислюється в сотнях тисяч у світовому масштабі [2]. За даними ВООЗ, щороку в майже 300 000 дітей до 19 років діагностують рак. Згідно з офіційною статистикою, в Україні такий діагноз щороку отримує близько тисячі дітей до 18 років, або 12,13 на 100 000 населення відповідного віку. У той же час, якщо оцінювати дитячий рак відносно втрачених роках життя та за показником захворюваності, він є значно більш суттєвим та рахується на мільйони [3]. Дитяча онкологія посідає шосте місце за тягарем для світової економіки у вимірі захворюваності, поступаючись лише раку легень, печінки, шлунку, молочної залози та колоректальному раку.

Діти, хворі на рак, під час гострої фази хвороби, у роки ремісії або на термінальній стадії хвороби піддаються безлічі операцій та процедур, що потребують анестезії. Але їх стан може бути дуже болючим, і це вносить потенційні проблеми, що виникають під час анестезії [4]. Хірургія відіграє важливу роль у діагностиці, лікуванні та підтримуючій терапії багатьох видів раку у дітей. Хірургічна резекція пухлини потрібна, коли хірургічне втручання вважається найкращим варіантом лікування пухлини у дитини. Хірургія може бути переважним методом лікування, або може бути частиною мультимодального підходу до лікування пухлини [5].

Анестезія є обов'язковим компонентом при хірургічному лікуванні дітей з пухлинами, і у переважній більшості випадків при їх резекції застосовується загальне знеболення. Оскільки анестетики все частіше визнаються як імуномодулятори, дуже важливо оптимізувати режими анестезії при онкологічних операціях, якщо їх вибір може вплинути на результати [6].

Анестезія є ефективним способом контролю реакції на стрес, і нещодавні фундаментальні та клінічні дослідження показали, що анестезія та супутні препарати

можуть прямо чи опосередковано впливати на імунну систему хворих на рак у періопераційному періоді [7].

Інгібуюча дія інгаляційних та внутрішньовенних анестетиків на стрес та імунну функцію організму підтверджена багатьма дослідженнями. Guptill V. et.al. (2011) [8] виявили, що внутрішньовенна анестезія пропофолом менш імуносупресивна, ніж інгаляційна анестезія. Інгаляційні анестетики мають більшу інгібуючу дію на імунні клітини, ніж внутрішньовенні анестетики, а також можуть продукувати вищі рівні катехоламінів та глюкокортикоїдів у плазмі крові, активізуючи стресову реакцію. Тому періопераційна модуляція хірургічної стрес-відповіді і вплив анестезії є, ймовірно, найбільш актуальним завданням анестезіології XXI ст. [9].

Загальна анестезія, яка зазвичай використовується в хірургії, включає тотальну внутрішньовенну анестезію (ТВА) та інгаляційну анестезію. Хоча ці два методи загальної анестезії широко використовуються при різних операціях, проте кожен з них має свої переваги і недоліки в клінічному застосуванні [10].

Порівнюючи вплив методів анестезії на стресову реакцію в періопераційному періоді, багато авторів прийшли до висновку, що реакція дітей на стрес при різних хірургічних операціях може відрізнитися через віковий дисбаланс розвитку різних систем організму, а також в залежності від самої патології, з приводу якої проводиться хірургічне лікування [11, 12].

У літературі добре описані моделі стресу у всіх вікових періодах, як несприятливі наслідки дитячих травм, оперативних втручань, проте практично відсутні дані, які документували особливості хронічного стресу при дитячих онкологічних захворюваннях [13]. Тому вивчення періопераційної стресової реакції при хірургічному лікуванні дитячих пухлин, а також вибір методів анестезії, які можуть ефективно зменшити стресову реакцію та інгібувати травматичну запальну реакцію є важливою темою для подальшого вивчення.

Багато дослідників порівнювали ефекти різних анальгетиків та анестетиків, особливо севофлюрану та пропофолу, на біль, на їхню здатність запобігти або

зменшити інтраопераційний стрес, а також післяопераційне відновлення та профіль побічних ускладнень після різних оперативних втручань [14]. Однак не було проведено порівняльного вивчення севофлюрану та пропофолу при хірургічному лікуванні онкологічних захворювань у дітей.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами. Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів ФПО «Органопротекторні технології у знеболюванні, інтенсивній терапії та невідкладних станах у хворих різних вікових категорій на догоспітальному та госпітальному етапах», № держреєстрації 0118U006019.

Мета роботи. Поліпшити анестезіологічне забезпечення у дітей під час хірургічного лікування пухлин шляхом вивчення впливу внутрішньовенної та інгаляційної анестезії на стресову відповідь та запальну реакцію їх організму.

Завдання дослідження.

1. Визначити особливості первинного стану пацієнтів у дітей з пухлинами, яким планується анестезіологічне забезпечення при хірургічних втручаннях.
2. Дослідити характер стресової відповіді та запальної реакції організму у дітей з пухлинами при використанні тотальної внутрішньовенної анестезії (пропофол/фентаніл).
3. З'ясувати особливості стресової відповіді та запальної реакції організму у дітей з пухлинами при використанні інгаляційної анестезії (севофлюран/фентаніл).
4. Встановити властивість стресової відповіді та запальної реакції організму у дітей без онкологічної патології при використанні тотальної внутрішньовенної анестезії (пропофол/фентаніл).
5. Простежити зміни в стресової відповіді та запальної реакції організму у дітей без онкологічної патології при використанні інгаляційної анестезії (севофлюран/фентаніл).

6. Зробити порівняльний аналіз стресової відповіді та запальної реакції у дітей з онкологічною та травматологічною патологією.
7. Означити найбільш оптимальний метод анестезіологічного забезпечення при хірургічних втручаннях у дітей з пухлинами, на основі їх впливу на стресову відповідь та запальну реакцію їх організму.

Об'єкт дослідження: стресова відповідь та запальна реакція організму дітей з солідними пухлинами на фоні використання різних видів анестезії.

Предмет дослідження: показники стресової відповіді та запальної реакції організму; показники гемодинаміки, показники кардіоінтервалографії.

Методи дослідження: Клініко-лабораторні (гемоглобін, еритроцити, лейкоцити, ШОЕ); біохімічні (глюкоза крові, рівень кортизолу, СРБ); імуногістохімічні (IL-6, TNF α); інструментальні (ЧСС, АТС, АТД, САТ, ЕКГ, визначення параметрів ВСР); розрахункові методи (РВС, УО, ХОК, ЗПСО); методи статистичної обробки (критерій Вілкоксона, критерій Манна-Уїтні, коефіцієнти кореляції Спірмена, точкові діаграми Уїлкінсона).

Наукова новизна дослідження: Визначено оптимальний метод анестезії та її вплив на стресову відповідь та запальну реакцію організму в дітей з онкологічною патологією. При проведенні внутрішньовенної та інгаляційної анестезії з'ясований профіль реакції на хірургічний стрес у дітей з онкологічною та травматологічною патологією, що відрізняється. Показано, що внутрішньовенні режими анестезії з позиції антистресової відповіді та протизапальної дії були кращими у дітей при онкологічних операціях. Означено, що внутрішньовенна анестезія є оптимальною і має переваги при хірургічному лікуванні дітей з пухлинами. Ще раз стверджувано, що вимір варіабельності серцевого ритму при оперативних втручаннях під час вегетативного виклику має велике значення. Доведено, що баланс прозапальних реакцій свідчать про нейрогуморальну стресову реакцію в організмі дитини під час оперативного втручання. Підтверджено імуномодельючу та протизапальну дію пропофолу в порівнянні з інгаляційним анестетиком – севофлюраном.

Практичне та теоретичне значення дослідження: Результати даного дослідження відображають вплив різних видів анестезії на стресову відповідь та запальну реакцію організму дітей з онкологічною патологією, що дозволяє створити основні принципи визначення оптимального методу анестезії в онкохірургії дитячого віку.

Особистий внесок здобувача. Дисертація є самостійною науковою роботою, виконаною здобувачем під керівництвом доктора медичних наук, професора Снісаря Володимира Івановича. Спільно з науковим керівником обрано тему роботи, визначено її мету, напрями та методи дослідження мету та завдання, сформовано групи дослідження, опрацьовано методики дослідження. Автором здійснено підбір та аналіз наукової літератури за темою роботи, обґрунтовано її актуальність. Дисертантом особисто проводився набір матеріалів у обстежених хворих під час їх хірургічного лікування та в ранньому післяопераційному періоді. Виконав самостійно інструментальні методи дослідження, провів розрахунки показників гемодинаміки та кардіоінтервалограми.

Самостійно здійснив аналіз клініко-лабораторних, біохімічних, та імуногістохімічних даних, створив комп'ютерну базу даних. Дисертантом самостійно написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки та практичні рекомендації, підготовлені виступи на конференціях, опубліковані наукові статті та тези, видана 1 наукова пропозиція, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я України.

Апробація результатів дослідження. Основні положення роботи повідомлені та обговорені на VIII Національному конгресі анестезіологів України (21-23 вересня 2021 р., м. Київ); міжнародній науково-практичній конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки» (25-26 лютого 2022 р., м. Львів); міжнародній науково-практичній конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики» (4-5 березня 2022 р., м. Київ); міжнародній науковій конференції «New trends and unsolved issues in

medicine» (29-30 липня 2022 р., м. Рига, Латвійська республіка); Національному конгресі анестезіологів України (25-26 листопада 2022 р., м. Київ); 14-му Британо-Українському симпозиумі «Мультидисциплінарний підхід в анестезіології та інтенсивній терапії: від теорії до практики» (16-17 грудня 2022 р., м. Київ).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 11 друкованих робіт, з яких 4 статті в журналах, що цитуються у базі даних Scopus, 6 – в матеріалах і тезисах науково-практичних конференцій та конгресів, у тому числі міжнародних, та 1 наукова пропозиція.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 155 сторінках друкованого тексту. Вона включає вступ, огляд літератури, матеріали та методи дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, практичні рекомендації та список літератури і 3 додатки. Роботу ілюстровано 25 таблицями та 55 рисунками. Бібліографія включає 207 джерел, з яких 196 – латиницею.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Епідеміологія злоякісних новоутворень у дітей

Злоякісні новоутворення (ЗН) залишаються одним із найтяжчих захворювань дитячого віку. Кількість хворих дітей зі злоякісними новоутвореннями за останні 5 років зростає майже на 14 %. Про це повідомили у Міністерстві охорони здоров'я України у відповідь на інформаційний запит УНН. Таким чином, кількість дітей віднародження до 17 років включно, які мають злоякісні новоутворення, з 2014 року зростає на 13,8 %. За даними МОЗ, у 2014 році кількість хворих на рак дітей становила 5459 осіб, тоді як у 2018 році вона вже становила 6226 осіб. У минулому році показник захворюваності становив 81,8 випадків на 100 тисяч дітей [15].

Але незважаючи на невисоку частоту цієї патології, у розвинених країнах злоякісні новоутворення займають друге місце в структурі смертності дітей, поступаючи лише травмам та нещасним випадкам. Крім того, особам, яких вилікували від раку у дитячому віці, притаманний цілий спектр віддалених наслідків терапії, у тому числі специфічна органна токсичність, порушення інтелектуального розвитку та репродуктивної функції. Наразі очевидно, що проведення заходів, спрямованих на зниження захворюваності та смертності від ЗН, поліпшення якості життя таких хворих неможливе без адекватного обліку та реєстрації цієї групи пацієнтів [16].

Можливість детального вивчення особливостей ураження дитячого населення в Україні з'явилася лише після введення в практику роботи онкологічних закладів сучасної інформаційної технології Національного канцер-реєстру (НКР). Структурно НКР є мережею регіональних канцер-реєстрів на чолі з центральною ланкою, яка знаходиться в Національному інституті раку. У 2002 р. всі регіони України завершили перехід на єдину інформаційну технологію популяційного канцер-реєстру.

Встановлено, що головну роль у формуванні дитячої захворюваності на рак в Україні відіграють лейкемії (25,2 %), лімфоми (18,4 %) та новоутворення ЦНС (14,4 %). Значний внесок у структуру захворюваності роблять злоякісні епітеліальні новоутворення (11,0 %), які переважно формуються за рахунок раку щитоподібної залози, злоякісних меланом та інших і неуточнених карцином. Наступні місця у структурі займають саркоми м'яких тканин (6,5 %) та злоякісні пухлини кісток (5,6 %); пухлини нирки (4,7 %) та нейробластоми (4,2 %). Слід зазначити, що не виявлено виражених гендерних відмінностей у структурі дитячої захворюваності, окрім пухлин зародкових клітин, трофобластичних пухлин та гонадних новоутворень, а також інших злоякісних епітеліальних новоутворень, питома вага яких у структурі ЗН дівчат удвічі більша, ніж у хлопчиків [17].

Програма спостереження, епідеміології та кінцевих результатів (SEER) Національного інституту раку є основним джерелом популяційних даних про захворюваність на рак у Сполучених Штатах Америки [18]. Програма SEER зазвичай повідомляє про захворюваність на рак відповідно до вікових груп, що складаються з 5-річних інтервалів. У цьому звіті Комітет використав дані SEER за період з 1990 по 2016 рік для розрахунку загального та конкретного діагнозу (на основі Міжнародної класифікації дитячого раку) показників захворюваності віком від 0 до 17 [19]. Для всіх злоякісних захворювань у сукупності щорічна захворюваність у цій віковій групі становить 176 випадків на мільйон населення, що відповідає приблизно 13 060 нових діагностованих випадків на рік.

За останні чотири десятиліття спостерігалось помірне, але безперервне зростання захворюваності на рак віком до 15 років у Сполучених Штатах та в усьому світі [19]. Причини цього збільшення, яке спостерігається, включають поліпшення діагностики та реєстрації раку та можливість діагностувати деякі пухлини в більш ранньому віці.

З кінця 1960-х і на початку 1970-х років показник виживання серед дітей із діагнозом «рак» неухильно підвищувався, й у цій популяції спостерігалось відповідне зниження показника смертності від раку [20].

Показники виживання для осіб, у яких діагностовано рак у віці 0–17 років, продовжують покращуватись. За оцінками, частка тих, хто вижив через 5 років після постановки діагнозу, збільшилася з 77,8 % до 82,7 % та 85,4 % для тих, у кого діагноз був поставлений в 2000-х та 2010–2016 роках відповідно. Частка тих, хто вижив через 5 і 10 років, значно варіюється в залежності від конкретного виду раку [21].

Вивчення рівня смертності дітей від злоякісних новоутворень в Україні показало, що найвищі показники реєструють у дітей обох статей віком до 1 року, при цьому смертність дівчат у 1,5 рази вища, ніж хлопчиків. До віку 14 років відбувається зниження показника у хлопчиків у 1,6 рази, у дівчат — у 4,4 рази. У групі 15–19 років відмічають зростання показника смертності — незначне у хлопців та більш виражене у дівчат — майже вдвічі [22].

1.2. Патолофізіологічні особливості онкохворих дітей

Чи можна порівняти онкологічну хвору дитину з онкологічним хворим дорослим? Вже тільки вікові особливості дитячого організму визначатимуть ці відмінності, не кажучи про онкологічні захворювання, які зустрічаються переважно у дитячому віці під час гострої фази хвороби, у період ремісії або на термінальній стадії хвороби.

Діти, хворі на рак, піддаються безлічі операцій та процедур, що потребують анестезії, тому облік усіх особливостей дитячого організму перед анестезією визначатиме їхню інтраопераційну стабільність і зводитиме до мінімуму можливі ускладнення.

Діти з раком можуть бути дуже хворими, і потенційні проблеми, що виникають під час анестезії, будуть залежати від того, наскільки уважно анестезіолог оцінив вихідний стан дитини та врахував усе потенційне ускладнення анестезії.

Невід'ємним елементом безпеки анестезії є облік прямих ефектів пухлини, токсичний вплив на організм хіміо- та променевої терапії, особливості оперативного втручання, лікарські взаємодії з хіміопрепаратами, больові синдроми та їх попереднє лікування, психологічний статус дитини.

Анестезіолог, оглядаючи цих дітей, повинен мати уявлення про численні дії пухлини, токсичності терапії, тяжких супутніх захворювань та психосоціальної вразливості, щоб найкращим чином сформулювати план анестезії, що відповідає пацієнту та типу процедури або операції [23].

Анестезіологічна допомога немовлятам та дітям з онкологією потребує підвищеної уваги до фізіологічних та психологічних змін, що відбуваються внаслідок їх захворювання та лікування та потребує іншого періопераційного підходу, ніж з дорослими. Зміни, що відбуваються в організмі дорослих, та їх екстраполяція на дитину повинні інтерпретуватися з обережністю, оскільки ефекти пухлини, токсичність терапії, значні супутні захворювання та психосоціальна вразливість у дітей будуть мати свої особливості [24].

Залежно від локалізації та виду пухлинного процесу спостерігаються і більш виражені зміни тих органів та систем, які порушені пухлинним процесом. При обстеженні дитини з пухлиною середостіння анестезіолог повинен зрозуміти точну її локалізацію, оскільки можлива обструкція дихальних шляхів та колапс судинних структур, особливо при зміні положення пацієнта інтраопераційно [25].

Утруднене дихання часто зустрічається у дітей з онкологічними захворюваннями та є важливою причиною госпіталізації таких пацієнтів у педіатричне відділення інтенсивної терапії [26, 27]. Дихальні розлади можуть спостерігатися як при діагностиці пухлинного захворювання (в низці випадків будучи єдиним симптомом), так і з'являтися внаслідок проведеного лікування, перебігу та ускладнень захворювання [28].

Як синдром верхньої порожнистої вени, так і синдром верхнього середостіння викликані проблемами простору, вторинними зростаннями пухлини в порожнині з

обмеженою розтяжністю (грудна клітина, середостіння і область ший). Клінічно це може виявлятися прогресуючою задишкою та ортопноє. Діти можуть страждати на головний біль, нечіткість зору, дискомфорт у ший та біль у грудях [29]. Також можлива наявність плеврального та перикардального випоту, пов'язаного з недостатнім венозним поверненням та порушенням скоротливої здатності серця [30].

За наявності гіперлейкоцитозу часто спостерігаються задишка і гіпоксемія внаслідок порушення газообміну, викликаного ураженням судин. Підвищення тиску в легневих капілярах внаслідок застою крові, що утворився, може сприяти розвитку правосторонньої серцевої недостатності навіть без важкого ураження легень [31].

Необхідно також брати до уваги, що лікування онкологічного захворювання призводить до часткового або повного пригнічення імунітету хворого [26]. Це, своєю чергою, полегшує і збільшує ризик розвитку інфекцій, особливо в дітей із нейтропенією [32]. Таким чином, анестезіолог, оцінюючи систему дихання, визначає ступінь дисфункції легень або дихальних шляхів, що виникають при наявності об'ємних утворень у грудній порожнині (типово для тератоми та гангліоневроми) або часткову або повну обструкцію верхніх дихальних шляхів (назальна фіброма, або аденопатії чи лімфома) [26, 27]. Все це має визначати інтраопераційну респіраторну підтримку та вибір методів забезпечення прохідності дихальних шляхів [33, 34].

Діти з онкологічними захворюваннями часто мають підвищений ризик серцево-судинних захворювань, і цей ризик у періопераційному періоді необхідно розуміти. При діагностиці та лікуванні раку у дітей можливі множинні гострі серцево-судинні захворювання, у тому числі новоутворення переднього середостіння, тампонада, артеріальна гіпертензія, кардіоміопатія та серцева недостатність [35]. На тлі раку у дітей значно частіше зустрічаються кардіоміопатії, серцева недостатність, вади серця, захворювання перикарда, ішемії та аритмії [36].

Численні дослідження показали, що систолічна функція лівого шлуночка може погіршуватися внаслідок кардіотоксичного хіміотерапевтичного лікування. У літературі повідомлялося, що циклофосфамід, фторурацил, алкалоїди барвінку,

цитарабін, кладрибін, аспарагіназа, паклітаксел, трастузумаб, етопозид, теніпозид і пентостатин мають кардіотоксичний ефект [35, 36]. Симптоматична серцева недостатність після терапії антрациклінами рідко зустрічається у дитячому віці. В одному дослідженні ехокардіографія не показала значного зниження серцевого індексу під час анестезії для розміщення центральної лінії у дітей, які отримували лікування антрацикліни порівняно з тими, хто їх не приймав.

Ефекти опромінення грудної клітки на серці можуть бути значними, і вони посилюються при введенні будь-яких кардіотоксичних хіміотерапевтичних препаратів. Необхідно звертати увагу на такі клінічні ознаки та симптоми, як: ортопноє, набряки верхньої частини тіла (ознаки симптому верхньої порожнистої вени), стридор, хрипи [37, 38]. Щодо результатів діагностичної візуалізації це: трахеальна, бронхіальна або ларингеальна компресія, здавлення магістральних судин, обструкція верхньої порожнистої вени, обструкція відтоку легеневої артерії, шлуночкова дисфункція, перикардіальний випіт [39, 40]. У цілому, якщо у дитини за даними ехокардіографії виявлено зниження серцевої функції, слід бути обережним при введенні анестетиків з негативною інотропною дією.

Незважаючи на значний прогрес у розумінні та терапевтичних можливостях злоякісних новоутворень у дітей, хвороби серця залишаються найбільш поширеною, пов'язаною з лікуванням, неонкологічною причиною смерті у хворих на рак у дитинстві [35]. Все частіше молекулярно-спрямовані агенти, включаючи низькомолекулярні інгібітори, впроваджуються в педіатричну онкологію. Гострі та хронічні ризики, пов'язані з цими новими терапевтичними варіантами у дітей, ще недостатньо добре описані. До того ж, радіаційно-індукована кардіотоксичність може вплинути на будь-який компонент серцево-судинної системи, викликаючи перикардіальні випоти, перикардит, кардіоміопатію, клапанний фіброз, порушення провідності та ішемічну хворобу серця [41, 42].

Діти, хворі на рак, відчувають безліч супутніх симптомів, пов'язаних з діагностикою та лікуванням. Вони відчувають фізичні та емоційні страждання, які

впливають на їх самопочуття та фізичну форму. Так, Lewandowska A. зі співавт. [43], обстеживши 520 дітей з онкологічними захворюваннями, відмітили, що у 61 % відзначалася тривога, 58 % хворих скаржилися на біль, 69 % всіх респондентів відчували стан, що вказує на важку депресію. Більшість дітей та підлітків (82 %) з діагнозом «неопластична хвороба» відчувають безліч проблем та стресорів у всіх сферах життя. Тому з метою дослідження наявності стресу в організмі дітей із перенесеною онкологічною патологією Berger C. зі співавт. [44] проводили оцінку активності ВНС, вимірюючи індекси ВСР. Результати показали значну дисфункцію ВНС у дітей, які перенесли рак порівняно зі здоровими дітьми. Проведення вегетативного скринінгу дозволить виявити дисфункцію ВНС у дітей із різними видами онкологічної патології, а також шкідливі ефекти лікування. Аналіз ЧСС особливо важливо проводити у передопераційному періоді, щоб оцінити стрес чи тривожність у дітей перед оперативним лікуванням.

Дослідження природи, частоти та кореляції стресорів, пов'язаних з раком, з якими стикаються діти, хворі на рак, та їхні батьки, можуть надати важливу інформацію про індивідуальні відмінності у ризику психологічного дистресу та психосоціальних втручань, що допомагають впоратися з цими стресорами. Більшість авторів досліджували стресові життєві події, не пов'язані з раком. Однак деякі ранні роботи були безпосередньо зосереджені на стресорних факторах, пов'язаних з раком, у дітей, які проходили лікування [45, 46] або без лікування [47]. Результати цих досліджень були неоднозначними, оскільки деякі дослідження припускали, що у дітей в залежності від віку стрес внаслідок онкологічних захворювань був пов'язаний з фізіологічним дистресом [48], тоді як інші автори виявили, що стрес більше обумовлений високим рівнем негативного афекту [45].

Стресові реакції функціонально необхідні, щоб захистити гомеостаз організму під час зміни внутрішніх та зовнішніх реакцій та подразників [48, 49]. У літературі добре описані моделі стресу в усіх вікових періодах, як несприятливі наслідки дитячих травм, оперативних втручань, проте практично відсутні дані, які

документували особливості хронічного стресу при дитячих онкологічних захворюваннях [50].

Сигнальна відповідь, викликана неврологічним тригером, складається з трьох різних систем, що перекривають одна одну: активація ВНС у стовбурі мозку, викид у кровотік катехоламінів, активація гіпофіза для вивільнення адренкортикотропного гормону. Сигнали через катехоламіни та глюкокортикоїди відповідальні за фізіологічні та афективні переживання стресу.

Вторинна передача сигналів відбувається за рахунок запальних факторів, які зумовлюють короткострокові та довгострокові ефекти стресу. Біомедіатори запалення, цитокіни можуть утворюватися за допомогою активації нейтрофілів та інших імунних клітин [51]. У короткостроковій перспективі це спонукає імунну систему захищати організм від травми, що насувається, але в довгостроковій перспективі може сприяти зниженню імунної функції, погіршенню загоєння тканин і хронічному запаленню, а також фізіологічним і психологічним порушенням [52].

Тому психонейроімунологічна оцінка дитини, її психологічного та поведінкового стану є обов'язковою у передопераційному періоді [53]. Дані останніх десятиліть показали, що нервова система може модулювати проліферацію і метастазування пухлинних клітин кількома шляхами, зокрема парасимпатичними та чутливими нервами. Ці дані свідчать, що гуморальні, і нервові шляхи передають сигнали від пухлинних клітин до мозку, і що мозок модулює зростання пухлини в периферичних тканинах [54].

Таким чином важливо відзначити, що більшість досліджень, що вивчають взаємозв'язок між онкологічним захворюванням, терапією, що проводиться, відзначають структурні та функціональні зміни, проте наслідки цих змін у контексті стресу у дітей не вивчалися. Багато неврологічних наслідків пов'язані з хіміотерапією. Наприклад, зменшення обсягу білої речовини [55, 56], зміна мікроструктури гіпокампа [57] і зміна мікроструктури префронтальної кори [58], ймовірно, все ж таки впливають на неврологічний тригер і зворотний зв'язок. У дітей, які отримували

краніальне опромінення, повідомлялося про недостатність надниркових залоз і дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи. Це дозволяє припустити наявність порушення у корково-лімбічних областях мозку, що може мати наступні ефекти на фізіологічну сигналізацію стресу.

В останнє десятиліття повідомлялося про вплив багатьох періопераційних факторів на імунну систему у хворих на рак [59]. Всі дослідження проводилися у дорослих і можуть не бути застосовними до поширених дитячих онкологічних захворювань. Тому ці дані слід інтерпретувати з обережністю щодо клінічного їх застосування у дітей.

Імунна система господаря бореться з прогресуванням, поширенням та рецидивом раку, а хірургічний стрес і, можливо, деякі анестетики можуть знижувати її функцію, прискорюючи ріст пухлини і тим самим збільшуючи ризик метастатичного рецидиву. Доклінічні та клінічні дослідження показують, що анестетики та ад'юванти, що вводяться в періопераційний період, можуть впливати на рецидив раку та виживання [60, 61].

Таким чином, проведений аналіз літературних даних ліг в основу оцінки передопераційного стану дітей із онкологічною патологією.

1.3. Фармакологія застосовуваних анестетиків

Пропофол в даний час широко використовується в клінічній практиці через його сприятливий профіль відновлення та низьку частоту побічних ефектів [62]. Однак індукція анестезії пропофолом часто пов'язана із значним зниженням АТ та ЧСС [63, 64]. Гіпотензивну дію пропофолу пов'язують із зниженням системного судинного опору [62, 65] або серцевого викиду [66], викликаним поєднанням венозної та артеріальної вазодилатації [65, 67], порушенням барорефлексних механізмів [68, 69] та пригніченням скоротливості міокарда [70]. Хоча інгібування симпатичної нервової системи може пояснити всі гемодинамічні зміни, спричинені пропофолом [67, 68], точний механізм, за допомогою якого це може статися, невідомий. Якщо

пропофол знижує активність симпатичних нервів серця, це спричинить зниження ЧСС. Однак індукція анестезії пропофолом призвела до значного зниження активності периферичних симпатичних нервів і АТ, незважаючи на збільшення ЧСС у людей [68, 69]. Крім того, профілактичні антихолінергічні засоби не запобігали глибокій брадикардії та асистолії при застосуванні пропофолу у здорових дорослих пацієнтів [71, 72]. Ці дані свідчать про те, що пропофол може надавати диференційований вплив на периферичну та серцеву ВНС.

Спектральний аналіз ВСР є широко використовуваним неінвазивним методом оцінки вегетативних показників нейронного кардіоконтролю [73-76]. Наявність низькочастотних (НЧ) та високочастотних (ВЧ) коливальних ритмів у мінливості інтервалу R-R добре встановлена.

Хоча існує загальна думка, що індукція анестезії пропофолом пов'язана зі зниженням ВСР [77-79], є деякі суперечливі дані щодо впливу пропофолу на серцевий симпатичний або парасимпатичний тонус. Deutschman C.S. зі співавт. [77] досліджували зміни ВСР під пропофоловою анестезією у 10 жінок, які проходили лапароскопію. Вони спостерігали значне зниження загальної потужності НЧ та ВЧ після пропофолу. Додавання опіоїдів та міорелаксантів призвело до подальшого зниження загальної та НЧ, але не HF, потужності. Вони дійшли висновку, що пропофольна анестезія знижує парасимпатичний тонус меншою мірою, ніж симпатичний тонус, що призводить до парасимпатичного домінування. Навпаки, Galletly D.C. зі співавт. [78] повідомили, що індукція анестезії пропофолом призвела до більшого зниження потужності ВЧ, ніж потужності НЧ. Аналогічні результати спостерігалися після індукції анестезії болюсною ін'єкцією пропофолу [79]. Останні два звіти показують, що анестезія з використанням пропофолу знижує більше парасимпатичний тонус, ніж симпатичний.

Принаймні два фактори можуть бути відповідальними за ці суперечливі результати. По-перше, аналіз ВСР — це дослідження спонтанних, здавалося б, випадкових флуктуацій про деяке середнє значення, які завжди присутні, коли ЧСС

вимірюється на основі удару, навіть у суб'єктів у «спокійному стані». Інтерпретація інформації, що міститься в таких, здавалося б, хаотичних сигналах, найчастіше забезпечується математичним аналізом у часовій області, частотної області або як міра ентропії [73-76]. Отже, розбіжності у методах аналізу ВСР можуть бути відповідальні за ці суперечливі результати. По-друге, відсутність інформації про глибину анестезії може становити труднощі інтерпретації результатів. Оскільки ВСР контролюється ЦНС, слід враховувати глибину анестезії з метою оцінки впливу анестетиків на ВСР [80-85].

Севофлюран є летким анестетиком з низькою розчинністю у крові та газах. Севофлюран в даний час широко використовується через його бажані властивості швидкої індукції та легкого контролю глибини анестезії [86]. Севофлюран також знижує симпатичну нервову активність у кроликів і, мабуть, знижує скоротливість міокарда [87, 88]. Однак у людей севофлюран практично не впливає на периферичну нервову симпатичну активність [89]. Навпаки, спричинене ефедрином збільшення ЧСС під анестезією севофлюраном зменшувалося [90]. Оскільки ефедрин діє через активацію симпатичної нервової системи, наші результати показують, що севофлюран може впливати на симпатичний або парасимпатичний нервовий тонус. Наскільки нам відомо, опубліковані дослідження на людях не вивчали ВСР під час анестезії севофлюраном.

Ретроспективне клінічне дослідження Wigmore T.J. за участю понад 7000 пацієнтів показало, що при різних типах раку техніка анестезії, а також використання інгаляційної анестезії та ТВА може впливати на віддалені результати та їх виживання [91]. Пацієнти в групі інгаляційної анестезії мали найгірший результат незалежно від їх оцінки за шкалою ASA, тяжкості хірургічного втручання або наявності метастазів під час операції [91]. Дослідження Wigmore стало відправною точкою для багатьох переважно ретроспективних клінічних досліджень з цієї теми. Однак, незважаючи на те, що багато досліджень підтвердили результати Wigmore [92, 93], є дослідження, які повідомляють про відсутність відмінностей між пропофолом і севофлюраном [94, 95].

1.4. Анестетики та їх вплив на онкологічний процес

Інгаляційні анестетики

Лабораторні дослідження виявили деякі потенційні механізми, за допомогою яких інгаляційні анестетики можуть посилювати метастазування, у тому числі їх пряма дія на ракові клітини, що підвищують виживання, а також пригнічення функції імунних та знищення пухлинних клітин [96-100]. Однак молекулярні механізми таких ефектів вивчені не повністю, і існують суперечливі дані про інгаляційні анестетики та різні лінії ракових клітин.

Інгаляційні анестетики (наприклад, ізофлюран, севофлюран, десфлюран, галотан) також мають прозапальні ефекти [101]. Вони можуть активувати фактори, що індукують гіпоксію, що може надавати цитопротективну дію на ракові клітини в періопераційному періоді [102]. Було показано, що ізофлуран активує індукований гіпоксією фактор 1-альфа, і його ефект при раку передміхурової залози дозозалежний [103]. Так само клітини нирково-клітинної карциноми, що зазнали впливу ізофлурану, продемонстрували підвищені рівні фактора 1-альфа і судинного ендотеліального фактора росту (VEGF) [97].

Дослідження клітин раку яєчників *in vitro* показали, що вплив ізофлурану посилює ангиогенез, проліферацію та міграцію клітин, що пов'язано з підвищенням рівня інсуліноподібного фактора росту 1 та VEGF [104]. Інші дослідження клітинних ліній раку яєчників продемонстрували підвищену експресію генів, пов'язаних із метастазуванням, після впливу севофлурану, десфлурану та ізофлурану [105].

Навпаки, деякі дослідження припускають захисний ефект летких агентів та різні результати при різних видах раку. В одному дослідженні севофлюран викликав хіміорезистентність до цисплатину (хіміотерапевтичний засіб) у клітинах нирково-клітинної карциноми. Однак протилежний ефект спостерігався в клітинах недрібноклітинного раку легені [106]. В іншому дослідженні севофлюран пригнічував проліферацію клітин раку молочної залози за допомогою зупинки клітинного циклу у фазі G 1 [107].

Систематичний огляд низки досліджень на тваринах, проведений у 2016 році, показав зв'язок між інгаляційною анестезією та кількістю та частотою метастазів в експериментальних моделях [108].

Даних щодо впливу закису азоту на рецидив раку дуже мало. У дослідженні, в якому порівнювався вплив закису азоту після анестезії ізофлюраном/реміфентанілом при резекції товстої кишки у 400 пацієнтів, було показано, що протягом 4-8 років після операції в них не було суттєвої різниці в рецидивах раку або смертності між групами [109].

Внутрішньовенні анестетики

Пропофол є найчастіше використовуваним внутрішньовенним індукційним засобом, і навіть часто використовується для підтримки анестезії. Деякі доклінічні дані свідчать про те, що пропофол може чинити протипухлинну дію. У лабораторних дослідженнях пропофол виявляє протипухлинну дію, безпосередньо регулюючи ключові шляхи рибонуклеїнової кислоти та передачу сигналів у ракових клітинах [109]. Пропофол також має протизапальну та антиоксидантну дію [110-115], що може захистити від періопераційної імуносупресії.

Дослідження *invitro* продемонстрували різні протипухлинні ефекти пропофолу на різних лініях ракових клітин. Було виявлено, що у клітинних лініях раку шлунка пропофол інгібує проліферацію, інвазію та міграцію клітин [116]. При недрібноклітинному раку легені пропофол порушує активацію NIF 1A, тим самим зменшуючи міграцію та інвазію ракових клітин [117]. У дослідженнях клітинних ліній раку молочної залози пропофол знижував експресію гена 1, що трансформує нейроепітеліальні клітини, який пов'язаний зі стимулюванням міграції аденокарциноми *invitro* [118], і посилював клітинний апоптоз [119]. У клітинах плоскоклітинної карциноми ендометрію та стравоходу пропофол знижував експресію гена Y-box області, що визначає стать [120, 121], що пов'язано з гіршим прогнозом деяких видів раку [122].

1.5. Анестезія та стрес хворих з онкологічною патологією

Метод анестезії може впливати на нейроендокринні та імунні реакції пацієнтів під час операції [123]. Хірургічний стрес може пригнічувати протипухлинну імунну відповідь та стимулювати гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову систему (ГГН), яка поряд з активацією симпатичної нервової системи (СНС) також регулює імунну відповідь. Активація ГГН та СНС призводить до пригнічення клітинного імунітету (КІ), а також вивільнення катехоламінів та простагландину E2 [124]. У свою чергу, ці молекули підвищують рівень імуносупресивних цитокінів, таких як IL-4 та IL-10, TGF β (трансформуючий фактор росту-бета) та фактор росту ендотелію судин (VEGF); а також прозапальні цитокіни, такі як IL-6 та IL-10, які сприяють ангиогенезу пухлини та сприяють розвитку метастазів [125].

Анестетики розрізняються за своєю здатністю викликати імуномодуляцію та посилення факторів росту пухлини. Опіоїди здатні інгібувати гуморальну імунну відповідь і можуть чинити проангіогенну дію, що сприяє зростанню пухлинних клітин [126, 127]. З іншого боку, регіонарна анестезія знижує індуковану хірургічним втручанням нейроендокринну відповідь, послаблюючи аферентні активації, опосередковані ГГН-віссю та нервовими реакціями СНС. Методи регіонарної анестезії пов'язані з нижчою частотою рецидивів раку [128, 129].

Незважаючи на те, що деякі дослідження продемонстрували значну користь щодо рецидивів раку, недавній метааналіз показує, що регіонарна анестезія не має переваг щодо загального виживання або безрецидивного виживання [130].

Хірургія є одним із наріжних каменів лікування раку. В даний час підраховано, що більше 60 % пацієнтів з раком потребують хірургічного втручання з видалення солідних пухлин [131]. Мета хірургічної онкології полягає в тому, щоб фізично видалити якомога більшу частину пухлини, наскільки це можливо безпечно. Діти, хворі на рак, піддаються безлічі операцій та процедур, що потребують анестезії, під час гострої фази хвороби, у роки ремісії чи термінальної стадії хвороби. Невід'ємним елементом безпечного плану анестезії є облік прямих ефектів пухлини, токсичні

ефекти хіміо- та променевої терапії, особливості оперативного втручання, лікарські взаємодії з хіміопрепаратами, больові синдроми, психологічний статус дитини [132].

Діти, яким планується операція з видалення пухлини, можуть мати проблеми, що погіршують перебіг анестезії, тому вибір найбезпечнішого варіанту проведення буде основним завданням для анестезіолога. Тому методи загальної анестезії в онкології повинні базуватися на принципі полікомпонентності, що забезпечує взаємне потенціювання кожного компонента в мінімальних дозах [133].

Останнім часом ТВА при онкологічних операціях стає більш популярною, практичною та застосовуваною внаслідок двох основних причин. Поліпшені фармакокінетичні та фармакодинамічні властивості препаратів, таких як пропофол та нові опіоїдні анальгетики короткої дії, роблять їх придатними для внутрішньовенного введення. Нові концепції фармакокінетичного моделювання у поєднанні з досягненнями в галузі автоматизованої інфузії дозволяють використовувати алгоритми інфузії за цільовою концентрацією. Особливий інтерес становить дослідження, у якому техніка загальної анестезії (інгаляційні леткі агенти або ТВА з пропофолом) сприяє вразливості пацієнта з онкологічною патологією в періопераційному періоді [134]. У багатьох дослідженнях вивчався вплив ТВА та летких агентів на безрецидивне виживання при раку молочної залози, стравоходу та недрібноклітинному раку легені. Загальний розмір вибірки становив 7866 пацієнтів. У порівнянні з інгаляційною анестезією використання ТВА було пов'язане з покращенням безрецидивної виживаності при цих типах раку [135-138].

У мета-аналізі Сао Y. зі співавт. [139], розглянувши більше 21000 онкологічних хворих з кількома типами раку і незважаючи на неоднорідність дизайну досліджень і даних, включаючи різні типи раку, зробили висновок, що існує зв'язок між поліпшенням результатів раку при використанні ТВА на основі пропофолу порівняно з інгаляційною анестезією.

Пропофол, внутрішньовенний препарат короткої дії, який широко використовується, поступово привернув до себе увагу через пухлинопригнічуючу

роль. Деякі дослідники показали, що пропофол пригнічує проліферацію клітин, що може визначити його у виборі седації для пацієнтів із раком шлунка [140]. До того ж пропофол може інгібувати інвазію, міграцію та проліферацію епітеліально-мезентеріальних клітин у печінковоклітинній карцином [141, 142].

Дозозалежна брадикардія та артеріальна гіпотензія під час наркозу пропофолом відомі давно, але щодо їх механізмів немає єдиної думки [143, 144], а індукційна доза цього анестетика призводить до АТ та периферичної судинної резистентності [145].

Ми знаємо, що будь-які оперативні втручання є серйозним стресом для організму хворого, а профіль реакції на стрес у дітей відрізняється від такого у дорослих [146]. Хірургічні стресові реакції викликають безліч ендокринологічних, метаболічних та імунологічних змін у пацієнтів. У зв'язку з цим дослідження біохімічних маркерів стресу і на сьогодні залишається актуальним, оскільки його результати є основою для об'єктивізації адекватності анестезії та вибору методу анестезіологічного забезпечення, що дозволяє обмежити шкідливу дію хірургічного втручання.

Дослідження 1980-х років показали, що адекватна анестезія значно покращила результати педіатричних хірургічних пацієнтів, послаблюючи гормональні реакції стресу, вказуючи на шкоду «неадекватної» анестезії [147]. Вони встановили концепцію, що надання адекватної анестезії педіатричним пацієнтам має вирішальне значення для ослаблення реакції на стрес для досягнення найкращих результатів [148, 149]. Але тільки великі дози опіоїдів можуть пригнічувати реакцію на стрес. Рівні кортизолу, адреналіну та норадреналіну були найменшими у групі дітей, які отримували найвищу дозу фентанілу [150]. Однак використання високих доз фентанілу призводить до важкого післяопераційного пригнічення дихання [151]. Діти з глибшою анестезією мали ослаблені гуморальні стресові реакції з меншою кількістю випадків сепсису, метаболічного ацидозу, дисемінованого внутрішньосудинного згортання та післяопераційних смертей. Ці дослідження встановили концепцію, що

надання адекватної анестезії педіатричним пацієнтам має вирішальне значення для ослаблення реакції на стрес для досягнення найкращих результатів.

Складається враження, що основним критерієм, з якого оцінюється адекватність анестезії, є лише ослаблення нейрогуморальних реакцій. Однак на сьогоднішній день не існує абсолютно доказового та безпечного методу оцінки реакції на стрес під час анестезії, а покращення результатів лікування пацієнтів може визначатися багатьма факторами. Один із них – це адекватна анестезія, особливо в дітей з онкологією.

Таким чином, оцінка стресових гормональних реакцій на хірургічний стрес, яка є поширеним методом оцінки ступеня реакції на стрес, все ж таки не дає повної, фенотипічної картини. Необхідно оцінювати зміни інших параметрів, викликаних хірургічним стресом і анестезією.

Існує досить багато досліджень, що свідчать про імунологічні зміни, викликані хірургічним стресом. Хірургічна травма та анестезія викликають транзиторну імуносупресію, що може підвищувати сприйнятливість до інфекцій. Але описане післяопераційне підвищення ІЛ-6 у сироватці було пропорційно величині хірургічного стресу [152].

Варіабельність серцевого ритму (ВСР) останнім часом використовується для визначення тону ВНС, на який впливають різні фактори стресу. Показано, що вимірювання ВСР у періопераційному періоді мало значний зв'язок з хірургічним стресом. Справжні результати свідчили, що і ВСР може надати корисну інформацію щодо хірургічного стресу [153].

Що стосується хірургічного стресу в онкологічних хворих, то багатьма авторами розглядається його вплив не лише на активацію гіпофізарно-адреналової системи та запалення, а й на сприяння метастазування пухлини. Стрес, спричинений операцією, є системним ефектом, що включає запалення, ішемічно-реперфузійне пошкодження, активацію СНС та підвищений викид цитокінів, що в цілому значно збільшує ризик рецидиву раку [154].

Проведене гуморально-метаболическе дослідження у 150 дітей з нефробластомою та пухлинами заочеревинного простору з метою виявлення особливостей хірургічного стресу у онкологічних хворих дитячого віку показало, що хірургічна травма викликає гіперглікемію, пов'язану з відносно низьким рівнем інсуліну. Встановлено зворотню кореляцію між до- та інтраопераційними значеннями багатьох гуморально-метаболических показників. Хірургічний стрес призводить до цитолізу, катаболізму білків та посилення ендогенної інтоксикації [155].

За останні кілька десятиліть відбувся величезний стрибок у педіатричній анестезіології за рахунок поглиблення знань і розуміння патофізіології та оптимізації процесів, що відбуваються в дитячому організмі під час наркозу, використання нових анестетиків, досконалість інтраопераційного моніторингу та управління періопераційними подіями [156]. Найважливішим є те, що ми стали розуміти низку фізіологічних змін (стрес-відповідь), що відбуваються через анестезію та операцію.

Севофлюран є анестетиком, що широко використовується при цих операціях. Севофлюран – інгаляційний анестетик, який не подразнює верхні дихальні шляхи, не порушує дихання, призводить до швидкого настання втрати свідомості, що дозволяє широко використовувати його для інгаляційної індукції [157, 158], а також для підтримки самої анестезії. 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 [159]. Стрес викликає і локальну відповідь, включаючи продукцію цитокінів, що можуть впливати на ВНС [160]. Величина реакції залежить від сили, тривалості подразника, а також стану самого пацієнта [161].

Проведення якісної анестезії у дітей знижує стресові реакції на операційну травму і має велике значення для анестезіолога, оскільки може дозволити проводити складні операції у пацієнтів із високим ризиком. У сучасних дослідженнях для

обмеження активації нейроендокринних, запальних та імунних реакцій під час хірургічного втручання постійно ведуться пошуки нових анестезій, порівнюються різні інгаляційні та неінгаляційні препарати для наркозу з метою знайти ідеальний «безстресовий» анестетик [162]. Так, вивчаючи реакції катехоламінів під час і відразу після операції, Marana E. зі співавт. [163] показали, що рівні адреналіну та норадреналіну були значно вищими в групі десфлюрану в порівнянні з групою севофлюрану. Слід сказати, що, інгаляційні анестетики інгібують і біологію ракових клітин, включаючи проліферацію та їх міграцію, хоча дія може відрізнитися залежно від препарату [164]. Тим не менш, деякі дослідження показали, що інгаляційні анестетики не впливають на виживання хворих на рак [165, 166]. Отже, ключове питання про те, чи інгаляційні анестетики впливають на прогресування раку, залишається незрозумілим. Потрібно також враховувати і вплив інгаляційних анестетиків на імунну відповідь пухлини, біологію ракових клітин та прогноз онкологічних хворих. Севофлюран пригнічує імунну відповідь, регулює експресію цитокінів і знижує цитотоксичність НК-клітин, а також може впливати на клітинну біологію для різних типів пухлин [167].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика хворих, включених до дослідження

2.1.1 Дизайн та обсяг дослідження

Представлена робота є проспективним відкритим когортним контрольованим обсерваційним клініко-інструментально-лабораторним дослідженням. Етичні аспекти роботи затверджені на засіданні комісії з питань біомедичної етики ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України» (протокол № 6 від 04.10.2019 р.). Дослідження були проведені на базі КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради» (генеральний директор – д.мед.н., доцент Олексій Власов).

Перед обстеженням пацієнтів ми отримували інформовану згоду від батьків дітей відповідно до статті 43 «Основ законодавства України з охорони здоров'я», що необхідне для застосування методів діагностики.

Дослідження складалося з V етапів: I етап – до хірургічного втручання та анестезіологічного супроводу; II етап – під час індукції в анестезію; III етап – під час травматичного етапу операції; IV етап – наприкінці операції; V етап – через 24 години після операції.

Багато дослідників порівнювали ефекти різних анальгетиків і анестетиків, особливо севофлюрану та пропофолу, їх вплив на біль, на здатність запобігти або зменшити інтраопераційний стрес, а також післяопераційне відновлення [168-171]. Однак порівняльного вивчення впливу на організм севофлюрану і пропофолу при хірургічному лікуванні онкологічних захворювань у дітей та здатність цих анестетиків зменшувати силу стресової відповіді проведено не було.

Для отримання правильної, неспотвореної характеристики всієї генеральної сукупності дітей з онкологічною патологією ми прагнули забезпечити можливість відбору до обстежуваних груп будь-якого пацієнта, якому передбачалося хірургічне лікування раку.

Критерії відбору пацієнтів, які б забезпечували об'єктивність оцінки їхнього соматичного стану, мали чіткі межі.

Критерії включення:

1. Пацієнти віком від 1 до 17 років, з солідними пухлинами, яким було призначено хірургічне втручання.
2. Пацієнти віком від 1 до 17 років з травматологічною патологією, яким було призначено хірургічне втручання.
3. Ступінь анестезіологічного ризику ASA перед операцією I-II.
4. Стабільний стан пацієнтів протягом всієї операції.
5. Інформована згода на участь в дослідженні.

Критеріями виключення з дослідження були:

1. Ступінь анестезіологічного ризику ASA перед операцією III та більше.
2. Показання до проведення іншого виду анестезії.
3. Ускладнення під час операції та проведенні анестезії.
4. Неможливість контролю стану пацієнта протягом всього терміну дослідження.
5. Застосування додаткових препаратів, які не входять до запланованого переліку при проведенні певного виду анестезії.
6. Наявність супутніх захворювань.

2.1.2. Характеристика досліджуваних груп хворих

Нами було обстежено 98 дітей віком 1-17 років, які надійшли для хірургічного лікування до онкологічного та травматологічного відділень КП «Регіональний

медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради» (генеральний директор – д.мед.н., доцент Олексій Власов) у період 2019 – 2021 років.

Всі хворі залежно від виду нозологічної одиниці були розподілені на 2 групи. В залежності від виду анестезіологічного забезпечення кожна група додатково була розподілена на дві підгрупи (А, Б) (табл. 2.1). Для порівняння оцінки особливостей севофлюрану та пропофолу у дітей з онкологічною патологією до обстеження були включені діти, що оперувалися з приводу різної травматологічної патології.

Таблиця 2.1

Кількісний розподіл дітей по групах

№	Кількість дітей	Група			
		1		2	
		Підгрупа			
		1А	1Б	2А	2Б
1.	Абсолютні цифри	23	26	27	22
2.	%	23,5	26,5	27,6	22,4
3.	Загалом	49		49	

Вважаючи, що на меті дослідження було саме вивчення компенсаторно-адаптаційних реакцій під впливом різних варіантів анестезії, розподіл груп на підгрупи проводився саме в залежності від виду анестезіологічного забезпечення (рис. 2.1).

Таким чином, остаточний розподіл дітей по групах та підгрупах, з урахуванням нозологічних одиниць та видів анестезії, виглядав так:

- **1 група** (49 хворих) – діти з онкологічною патологією, яким проводилося хірургічне втручання з застосуванням ТВА та інгаляційної анестезії;
 - 1А підгрупа (23 хворих) – діти, яким проводилась ТВА з використанням пропофолу та фентанілу;

- 1Б підгрупа (26 хворих) – діти, яким проводилась інгаляційна анестезія з використанням севофлюрану та фентанілу.
- **2 група** (49 хворих) – діти з травматологічною патологією, яким проводилось хірургічне втручання з застосуванням ТВА та інгаляційної анестезії;
 - 2А підгрупа (27 хворих) – діти, яким проводилась ТВА з використанням пропофолу та фентанілу;
 - 2Б підгрупа (22 хворих) – діти, яким проводилась інгаляційна анестезія, з використанням севофлюрану та фентанілу.

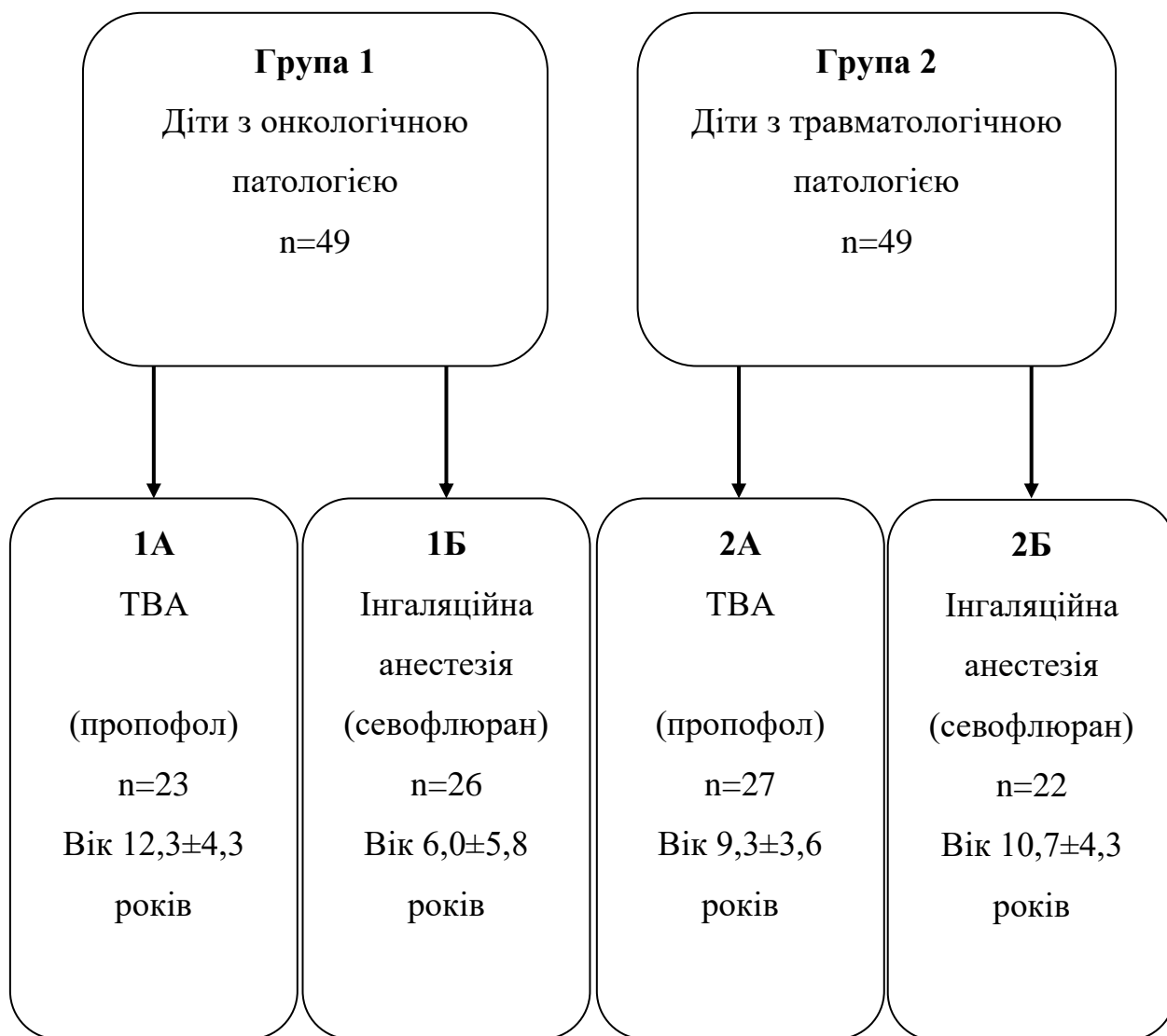


Рис. 2.1. Структура обстежених дітей.

Розподіл пацієнтів за віком та ІМТ згідно зі статтю достовірно не відрізнявся між групами (рис. 2.2, 2.3).

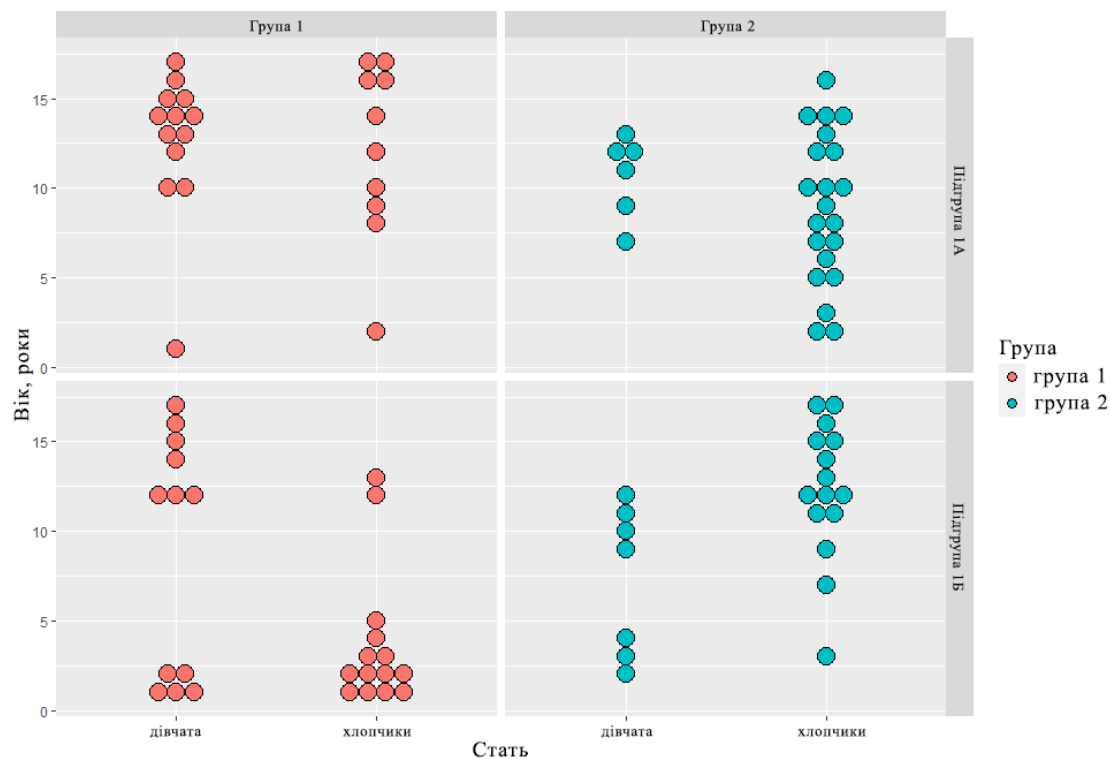


Рис. 2.2. Точкові діаграми розподілу віку згідно зі статтю пацієнтів.

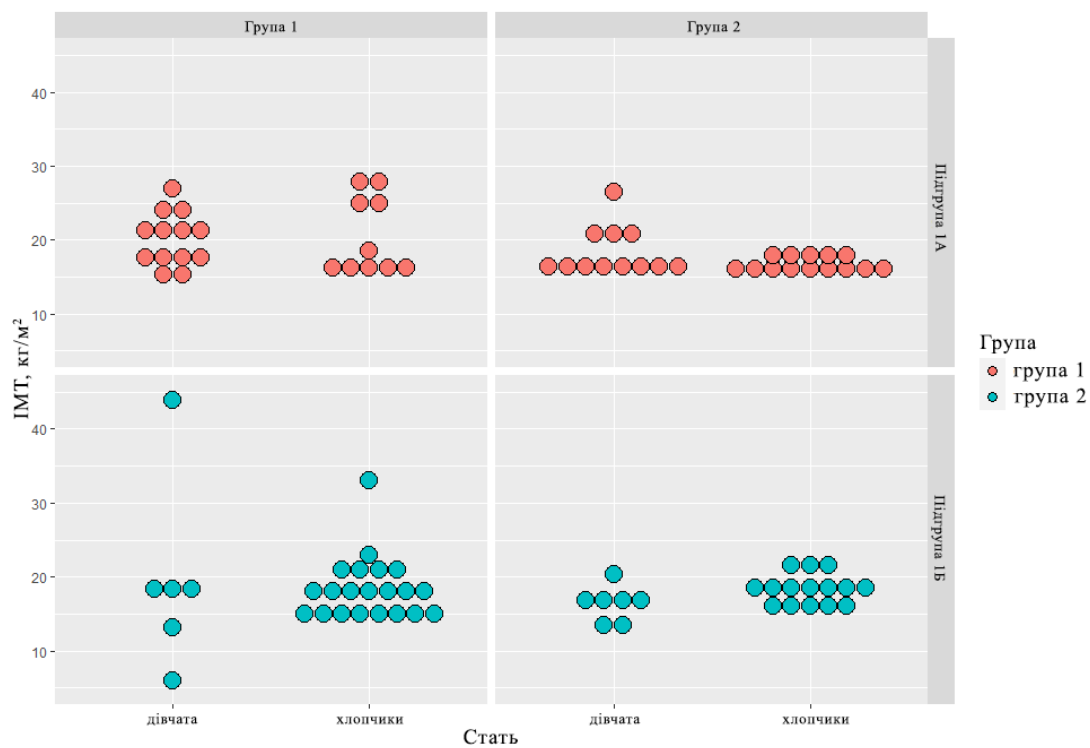


Рис. 2.3. Точкові діаграми розподілу ІМТ згідно зі статтю пацієнтів.

Розподіл дітей з онкологічною патологією за структурою захворювання представлений в табл. 2.2.

Таблиця 2.2.

Структура захворювання у дітей з онкологічною патологією

№ з/п	Нозологічна форма	Кількість пацієнтів
1.	Нефробластома	7
2.	Нейробластома	21
3.	Пухлини печінки	9
4.	Герміногенні пухлини	3
5.	Пухлини грудної клітки	9
Всього		49

У структурі оперативного втручання в 1 групі переважала лапаротомія (36 дітей) з видаленням новоутворення або біопсією. Торакальні операції проводилися у 13 онкологічних випадках (табл. 2.3). Середня тривалість операції в групі 1А становила $81,3 \pm 41,0$ хвилини, у групі 1Б – $146,4 \pm 52,7$ хвилини ($p=0,56$).

Таблиця 2.3.

Структура оперативних втручань у дітей з онкологічною патологією

Вид оперативного втручання	Кількість дітей, n	
	Підгрупа 1А	Підгрупа 1Б
Лапаротомія. Видалення пухлини	10	19
Лапаротомія. Біопсія пухлини	8	3
Торакотомія. Видалення пухлини	1	3
Торакотомія . Біопсія пухлини	4	1
Усього	23	26

Структура оперативних втручань у 2 групі представлена у табл. 2.4. Середня тривалість операції в групі 2А становила $53,0 \pm 32,2$ хвилин, у групі 2Б – $89,3 \pm 57,9$ хвилини ($p=0,13$). Достовірних відмінностей у тривалості операції з показниками 1А та 1Б підгруп виявлено також не було ($p=0,38$).

Таблиця 2.4.

Структура оперативних втручань у дітей з травматологічною патологією

Вид оперативного втручання	Кількість дітей, n	
	Підгрупа 2А	Підгрупа 2Б
Видалення металокоплекції	18	12
Відкрита репозиція	4	4
Пластика сухожилка	5	0
Торакопластика	0	6
Усього	27	22

2.2. Методика анестезії

2.2.1. Методика тотальної внутрішньовенної анестезії

В операційній, після катетеризації периферичної вени, проводили індукцію пропофолом у дозі 3 мг/кг та фентанілом 2 мкг/кг. Після засинання дитини вводили недеполяризуючий міорелаксант – атракуріуму бесілат у дозі 0,6 мг/кг. Прямую ларингоскопію та інтубацію трахеї виконували за загальноприйнятою методикою через 1,5 – 2 хвилини після введення міорелаксанту.

Підтримку анестезії забезпечували неперервним внутрішньовенним введенням пропофолу за допомогою перфузійного насосу «В. Braun Space» (Німеччина) в дозі 10-12 мг/кг/год.

ШВЛ під час операції проводили у режимі нормовентиляції ($\text{EtCO}_2 = 36\text{-}38$ мм рт.ст.) киснево-повітряною сумішшю з $\text{FiO}_2 = 0,4$ за допомогою наркозно-дихального апарату «Leon Basic» (Heinen + Löwenstein, Німеччина) по напівзакритому контуру.

2.2.2. Методика інгаляційної анестезії

Після надходження дітей в операційну катетеризацію периферичної вени не проводили. Відразу ж починали індукцію, яка в усіх випадках здійснювалася севофлюраном масковим способом по циркуляційному контуру з високим газовим потоком (кисень 8 л/хв). Індукція була ініційована швидким насиченням життєвої ємності легень газо-наркотичною сумішшю, що містила 6 % – 8 % севофлюрану, з наступним переходом на низький газовий потік (суміш кисню з повітрям у співвідношенні 1:2, 1 л/хв) в періоді підтримки анестезії . Анестетик подавали за допомогою наркозного апарату «Leon Basic» (Heinen + Löwenstein, Німеччина) з використанням випарника для севофлюрану «Sevorane Abbott». У роботі застосовували препарат «Sevorane» (Abbott, США, флакони по 250 мл). При виникненні гіперкапнії під час індукції на тлі спонтанного дихання проводили допоміжну вентиляцію легенів за допомогою мішка та маски до досягнення нормакапнії. Одночасно після засипання дитини проводилася катетеризація периферичної вени. Вибір методу «болюсної індукції» севофлюраном був обумовлений бажанням зменшити тривалість переднаркозного психо-емоційного збудження у дітей раннього віку, особливо в умовах відсутності венозного доступу. Після досягнення клініки хірургічної стадії наркозу та введення атракуріуму бесілату у дозі 0,6 мг/кг проводили оротрахеальну інтубацію. Підтримання анестезії проводилося за методикою «low flow anesthesia», з концентрацією севофлюрану на видиху 0,6 – 0,8 МАК. При призначенні фентанілу та міорелаксантів орієнтувалися на ознаки адекватності загальної анестезії. ШВЛ під час операції проводили у режимі нормовентиляції ($\text{EtCO}_2 = 36\text{-}38$ мм рт.ст.) киснево-повітряною сумішшю з $\text{FiO}_2 = 0,5$.

2.3. Методи дослідження та обґрунтування їх використання

Для оцінки стану дітей, ступеню виразності 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.

При госпіталізації до КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради» у всіх дітей збирався детальний анамнез, здійснювався забір крові та сечі для лабораторних досліджень, проводилося загальноклінічне обстеження.

Фізикальне обстеження, антропометричні виміри, визначення частоти пульсу, АТ виконували згідно з правилами пропедевтики внутрішніх хвороб [172].

Усі показники крові (гемоглобін, кількість еритроцитів, лейкоцитів та формула їх розподілу) досліджувалися на автоматичному аналізаторі АЕ-600 (Японія).

Показники гемодинаміки контролювались за допомогою монітора ЮТАС-300 (Україна). Вивчалися частота серцевих скорочень (ЧСС), систолічний (АТС), діастолічний (АТД), середній (САТ), пульсовий тиск (ПТ). Розрахунок САТ проводився автоматично за формулою Хікема:

$$\text{САТ} = \text{ДАТ} + 1/3 \text{ ПТ}, \quad (2.1)$$

де ДАТ – артеріальний тиск діастолічний, мм рт.ст., ПТ – пульсовий тиск [173].

Показники центральної гемодинаміки визначалися розрахунковим методом. Ударний об'єм (УО) розраховували за модифікованою для дітей формулою STARR [174]:

$$\text{УО} = 40 + 0,5 \times \text{ПТ} - 0,6 \times \text{АТД} + 3,2 \times \text{вік}, \quad (2.2)$$

де УО – ударний об'єм, мл; ПТ – пульсовий тиск, мм рт.ст.; АТД – діастолічний артеріальний тиск, мм рт.ст.; вік – вік пацієнта, роки.

Важливим показником продуктивності серця є хвилинний об'єм крові (ХОК), який розраховується за формулою:

$$\text{ХОК} = \text{УО} \times \text{ЧСС}, \quad (2.3)$$

де УО – ударний об'єм серця, мл; ЧСС – частота серцевих скорочень [175].

Загальний периферичний судинний опір (ЗПСО) розраховували за формулою:

$$\text{ЗПСО} = \text{САТ} \times 80 / \text{ХОК}, \quad (2.4)$$

де ЗПСО – загальний периферичний опір судин, дин/с×см⁻⁵; САТ – середній артеріальний тиск, мм рт.ст.; ХОК – хвилинний об'єм кровообігу, л/хв [176].

З метою дослідження впливу стресових факторів під час оперативного втручання у дітей обох груп на V етапі розраховували рівень відчуваного стресу (РВС) за формулою, запропонованою Шейх-Заде [177]:

$$\text{РВС} = \text{вага} \times 1/3 \times \text{ЧСС} \times \text{ПТ} \times 0,000126, \quad (2.5)$$

де вага – вага, кг; ЧСС – частота серцевих скорочень, уд/хв; ПТ – пульсовий тиск, мм рт.ст.

В нормі РВС дорівнює 1,0 – 1,5 у.о.

Активність ВНС вимірювали за допомогою оцінки показників варіабельності серцевого ритму (ВСР). Для розрахунку параметрів ВСР у часовій та частотній областях використовувалися записи ЕКГ. Холтеровські вхідні дані ЕКГ записували протягом 5 хвилин за допомогою трьохканального холтеровського пристрою «Монітор електрокардіосигналів добовий SDM3» (Україна) Всі записи були проаналізовані з використанням програмного продукту Arnic (версія 8.4.012, Україна). Досліджувались такі спектральні показники:

- TP (мс²) – варіація N–N інтервалів тривалістю 5 хв. добового запису. Вимірюється у частотному діапазоні до 0,4 Гц;
- VLF (мс²) – потужність у діапазоні дуже низьких частот (менше 0,04 Гц). Відображає низькочастотну складову варіабельності;
- LF (мс²) – потужність у діапазоні низьких частот (0,04 – 0,15 Гц). Відображає низькочастотну складову ВСР, що характеризує симпатичний тонус;
- HF (мс²) – потужність у діапазоні високих частот (0,15 – 0,4 Гц). Відображає високочастотну складову ВСР. Характеризує парасимпатичний тонус;

- LF/HF – співвідношення LF/HF. Характеризує вегетативний баланс (симпатичний/парасимпатичний тонус);
- SDNN (мс) – стандартне відхилення інтервалів N–N. Відображає симпато-парасимпатичну модуляцію ВСР;
- RMSSD (мс) – стандартне (середньоквадратичне) відхилення різниці послідовних інтервалів N–N. Відображає парасимпатичну активність;
- pNN50 (%) – частка суміжних інтервалів N-N, різниця між якими >50 мс. Відображає парасимпатичну активність.

З метою визначення рівня адаптації або дезадаптації дитини, яка підлягає оперативному лікуванню, крім визначення у неї можливих вегетативних реакцій, оцінювали також рівень кортизолу у плазмі. Показники, пов'язані із запальними реакціями, які є ключовими факторами в оцінці вихідного стану дитини, протягом операційного періоду можуть надати цінну інформацію для кращого розуміння компенсаторно-адаптаційних можливостей дитини під час хірургічного втручання та анестезії. З цією метою у лабораторії ТОВ «Діагностичний центр» Медлайф-Біо» (м. Запоріжжя) за допомогою стандартних наборів реагентів для імуноферментного визначення в сироватці крові ТОВ «Вектор-Бест-Україна» (код ЄДРПОУ 37331574) методом імуноферментного аналізу (ELISA) на імуноферментному аналізаторі «Lazurit» (США) визначали концентрацію кортизолу, інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та фактору некрозу пухлин – альфа (TNF α) у сироватці крові. Також з метою оцінки запальної відповіді визначали рівень С-реактивного білка (СРБ) у сироватці крові за допомогою аналізатора АЕ-600 (Японія).

2.4. Методи математично-статистичного аналізу отриманих результатів

Статистична обробка отриманих даних [178] проводилася за допомогою програмного продукту STATISTICA 6.1 (StatSoftInc., серійний № AGAR909E415822FA).

Опис первинного обсягу даних здійснювався за допомогою методів дескриптивної (описової) статистики.

При описі даних, розподіл яких відрізнявся від нормального закону, розраховували медіану та квартилі. Статистична значимість відмінностей кількісних показників в групах визначалася з використанням непараметричних критеріїв Манна-Уїтні. Аналіз змін кількісних результатів проводився на основі непараметричних методів Вілкоксона. Для виявлення взаємозв'язків між кількісними змінними розраховувався коефіцієнт рангової кореляції Спірмена.

Точкові діаграми Уїлкінсона використовувалися для візуалізації розподілів неперервних кількісних змінних згідно з рівнями якісної змінної. Дані на діаграмі Уїлкінсона подаються у вигляді точок, які певним чином упорядковані одна над одною вдовж координатної осі. Діаграми Уїлкінсона використовувались для виявлення викидів та кластерів спостережень.

Діаграми розмахів характеризують варіабельність неперервних кількісних змінних згідно з рівнями якісних змінних. На діаграмах розмахів подається узагальнена статистична інформація про розподіл значень кількісної змінної у відповідних групах. Кожна група даних подається у вигляді прямокутника, довжина якого дорівнює інтерквартильному розмаху, тобто різниці між першим та третім квартилями ($IQR = Q_3 - Q_1$).

У середині цього прямокутника знаходиться відрізок, яким позначають медіану кількісної змінної у відповідній групі. З торців прямокутника відходять вуса – відрізки, для яких координати кінців обчислюються згідно з формулами: верхній відрізок – $\min(\max x, Q_3 + 1,5IQR)$, нижній відрізок – $\max(\min x, Q_3 - 1,5IQR)$.

Нагляди x , які лежать поза обмеженими вусами інтервалом, подаються у вигляді окремих точок і потенційно можуть бути викидами.

Критичне значення рівня статистичної значущості (p) приймалося $\leq 5\%$ ($p \leq 0,05$).

РОЗДІЛ 3

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

3.1. Загальна характеристика дітей, що були під наглядом, та їх особливості

Дітям з онкологією потрібна підвищена увага до фізіологічних і психологічних змін, що відбуваються в результаті їх захворювання та лікування. Усе це потребує іншого періопераційного підходу, порівняно з дорослими. Зміни, що відбуваються в організмі дорослих, та їх трансформація на дитину повинні інтерпретуватися з обережністю, оскільки ефекти пухлини, токсичність терапії, значні супутні захворювання та психосоціальна вразливість у дітей матимуть свої особливості.

Нами було обстежено 49 дітей середнім віком $9,0 \pm 6,1$ роки, які надійшли до КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» Дніпропетровської обласної ради» (генеральний директор – д.мед.н., доцент Олексій Власов) у період 2019 – 2022 років для проведення планових оперативних втручань з приводу онкологічної патології. Серед цих пацієнтів було 24 хлопчики та 25 дівчат. 8 дітей перед операцією отримували хіміотерапію.

Для порівняння вихідних показників, що вивчалися, додатково було обстежено 49 дітей віком $9,9 \pm 4,2$ роки, яким планувалося оперативне лікування з приводу видалення металокопункцій після остеосинтезу. Група складалася з 36 хлопчиків та 13 дівчат. Усі діти вважалися умовно здоровими, без супутніх захворювань.

Вивчення вихідного стану пацієнтів з пухлинами перед проведенням оперативного лікування та анестезією є одним із важливих моментів їх обстеження перед операцією. Загальна анестезія в онкологічних дітей створює особливі умови у стані організму та змінює відповідь на оперативний та анестезіологічний стрес. Тому у ході роботи було розглянуто особливості стану дітей із онкологічною патологією у

передопераційному періоді порівняно з умовно здоровими дітьми (в даному випадку – з травматологічною патологією).

3.2. Аналіз показників загального аналізу крові у дітей з онкологічною патологією у передопераційному періоді

Дослідження крові – це одні з перших тестів, які проводяться при всіх майбутніх оперативних утручаннях. При будь-якому онкологічному захворюванні загальний аналіз крові є обов'язковим, що дозволить оцінювати перебіг захворювання та вплив лікування, що проводиться. Аналізуючи всі показники крові у обстежених дітей і порівнюючи їх з травматологічною групою, ми не бачили достовірної різниці в кількості гемоглобіну та еритроцитів (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Вихідні показники загального аналізу крові, глюкози та СРБ у обстежених дітей

Лабораторний показник крові	Група 1 (M±SD)	Група 2 (M±SD)	Міжгрупові відмінності (p)
Гемоглобін, г/л	129,8±15,2	129,1±11,0	1,0
Еритроцити, ×10 ¹² /л	4,2±0,5	4,1±0,6	0,46
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	12,9±6,3	8,6±3,7	<0,001
Лімфоцити, %	29,6±9,0	34,6±9,7	0,01
Паличкоядерні, %	8,3±5,0	7,4±3,0	0,79
Тромбоцити, ×10 ⁹ /л	268,4±82,5	241,3±65,5	0,13
ШОЕ, мм/год	14,8±6,0	8,0±3,9	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,5±1,0	4,6±0,8	0,26

Однак кожен пацієнт повинен розглядатися індивідуально при прийнятті рішення щодо інтраопераційного відшкодування крововтрати, а також необхідності повторного аналізу крові за наявності незадовільних результатів [168]. Що стосується підвищення кількості лейкоцитів, ШОЕ і СРБ – все це свідчило про запальну реакцію організму на наявність пухлинного процесу.

3.3. Аналіз показників гемодинаміки у дітей з онкологічною патологією у передопераційному періоді

Діти з онкологічними захворюваннями часто мають підвищений ризик серцево-судинних захворювань, і цей ризик у періопераційному періоді необхідно враховувати. У наших дослідженнях вихідний стан загальної гемодинаміки у дітей з онкологічними захворюваннями нічим не відрізнявся від групи порівняння (табл. 3.2). Ми не очікували будь-яких серйозних змін у показниках АТ, оскільки в жодній групі не було випадків декомпенсованої серцево-судинної патології. Використання хіміотерапевтичних препаратів може впливати на роботу міокарда, що необхідно враховувати перед операцією [169]. Про це могла свідчити наявна у дітей 1 групи тахікардія (рис. 3.1) ($p < 0,02$). Підвищена ЧСС призводила до збільшення ХОК, але достовірної різниці з пацієнтами з травматологічною патологією ми не відзначали (рис. 3.2). Відсутня достовірна відмінність і в показниках САТ та ЗПСО (табл. 3.2.), хоча різниця між значеннями ЗПСО становила 11 % ($p > 0,23$).

Аналіз РВС, досліджуваного у передопераційному періоді, показав, що його середнє значення мало відрізнялося між групами (табл.3.2). Підвищення показника РВС у групі онкологічних хворих на 12 % порівняно з травматологічними не мало достовірної відмінності в результаті варіації досліджуваних груп ($p > 0,98$).

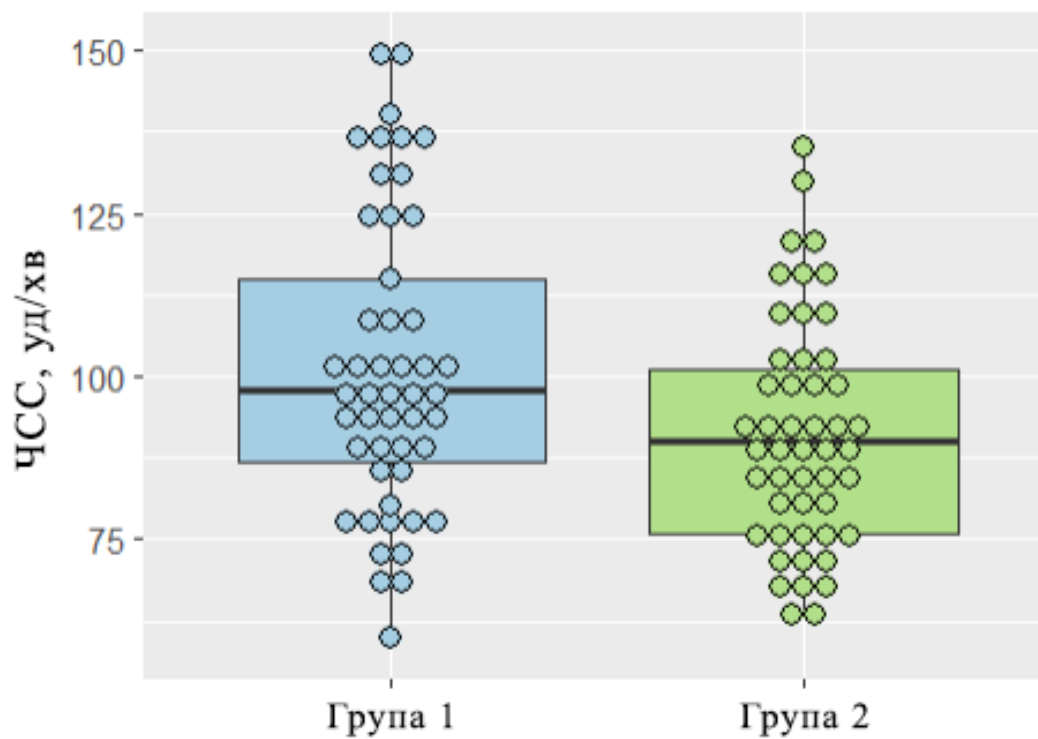


Рис. 3.1. Варіабельність ЧСС в групах дослідження.

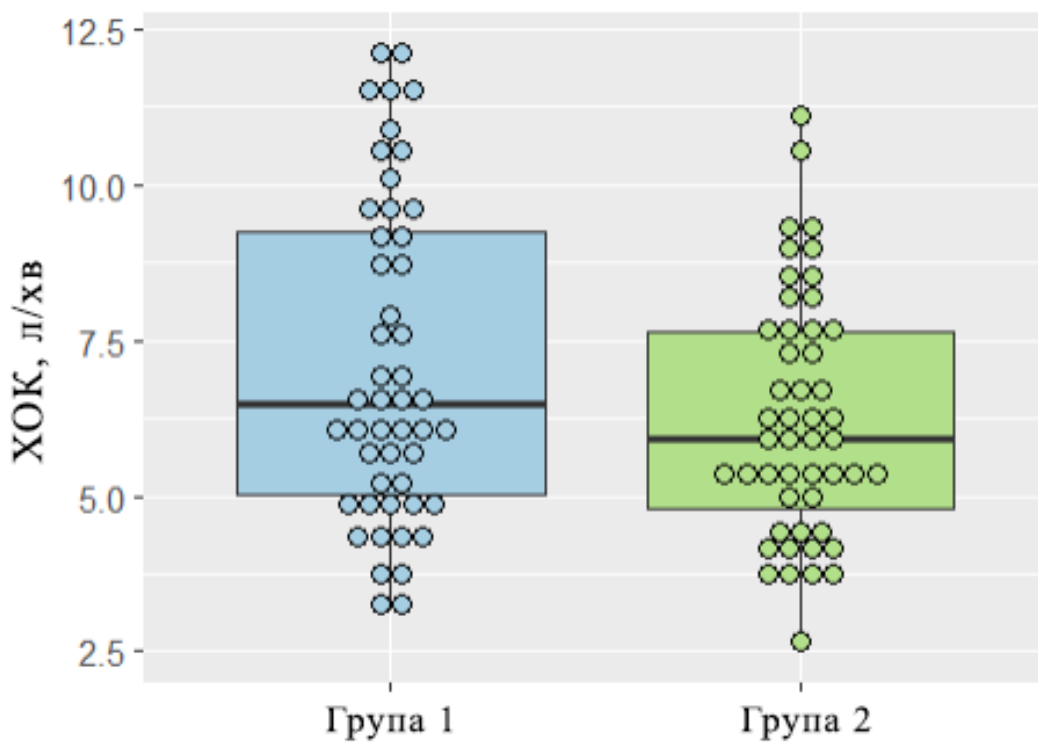


Рис. 3.2. Варіабельність ХОК в групах дослідження.

Показники гемодинаміки у обстежених дітей

Показники гемодинаміки	Група 1 (M±SD)	Група 2 (M±SD)	Міжгрупові відмінності (p)
АТС, мм рт.ст.	116,2±15,6	117,3±14,5	0,73
АТД, мм рт.ст.	76,5±14,1	77,7±12,8	0,63
САТ, мм рт.ст.	89,7±14,2	90,9±13,3	0,69
ПТ, мм рт.ст.	39,7±7,4	39,6±3,3	0,67
ЧСС, уд/хв	101,2±22,9	91,0±17,5	0,01
УО, мл	68,5±11,6	67,2±9,1	0,43
ХОК, л/хв	7,1±2,6	6,2±1,9	0,12
ЗПСО, дин×с×см ²	1544,8±737,0	1710,1±745,5	0,23
РВС, у.о.	5,5±3,7	4,9±2,0	0,98

Дисфункція ВНС є частим синдромом у пацієнтів із поширеним раком. На основі попередніх даних, що свідчать про те, що дисфункція ВНС при онкологічному захворюванні та хіміотерапії може порушувати адаптаційні реакції організму в умовах операційного стресу протягом самої анестезії, ми намагалися оцінити адаптаційні реакції дитячого організму на початковому рівні та механізми його саморегуляції [170].

3.4. Аналіз ВСР у дітей з онкологічною патологією у передопераційному періоді

При аналізі показників ВСР у дітей з онкологічною та травматологічною патологією не було зазначено достовірної різниці між основними показниками, що характеризують підвищену активність з боку симпатичного або парасимпатичного відділу ВНС (табл. 3.3).

Спектральна складова серцевого ритму, на думку багатьох зарубіжних авторів, характеризує активність симпатичного відділу ВНС. Зниження дуже

низькочастотного компонента ВСП (VLF) у пацієнтів з онкологічними захворюваннями скоріше характеризує зменшення активності симпатичного відділу ВНС (рис. 3.3) . Однак у цьому випадку йдеться про складніші впливи з боку надсегментарного рівня регуляції, оскільки амплітуда VLF тісно пов'язана з психоемоційною напругою та функціональним станом кори головного мозку. Показано, що VLF відображає церебральні ерготропні впливи на нижчі рівні та дозволяє судити про функціональний стан мозку при психогенній та органічній патології мозку [171].

Таким чином, отримана різниця спектрального значення VLF говорить про те, що вплив вищих вегетативних центрів на серцево-судинний підкірковий центр, який відображає стан нейро-гуморального та метаболічного рівнів регуляції, у хворих з онкологічною патологією був знижений. VLF може використовуватися як надійний маркер ступеня зв'язку автономних (сегментарних) рівнів регуляції кровообігу з надсегментарними, у тому числі з гіпофізарно-гіпоталамічним та корковим рівнем. У нормі потужність VLF становить 15 % – 30 % сумарної потужності спектра (TP).

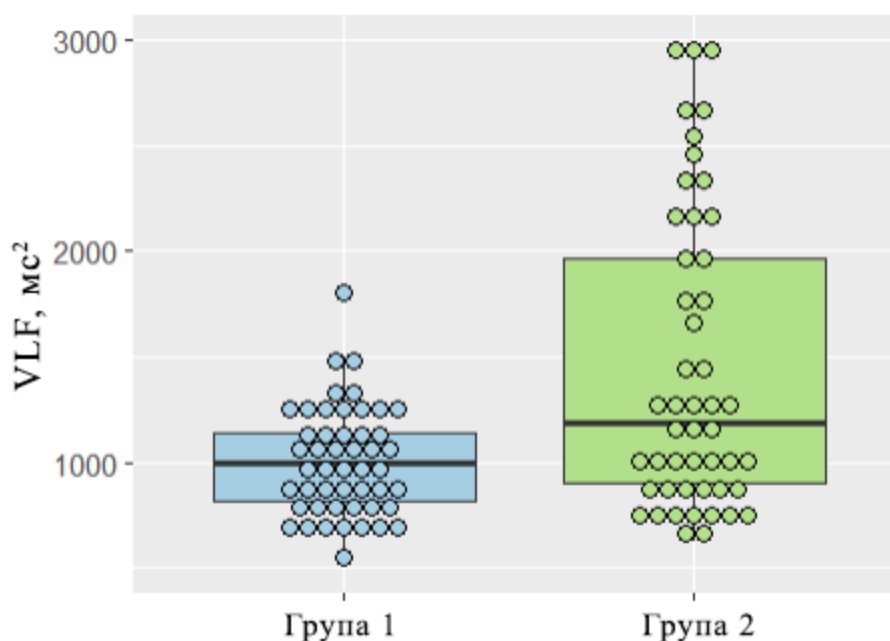


Рис. 3.3. Варіабельність VLF в групах дослідження.

Що стосується величини ТР, то зниження цього показника у онкологічних хворих в порівнянні з травматологічними ймовірно зумовлене гальмуючим низхідним впливом вищих структур мозку, зокрема вищих вегетативних центрів гіпоталамо-гіпофізарного рівня (рис. 3.4).

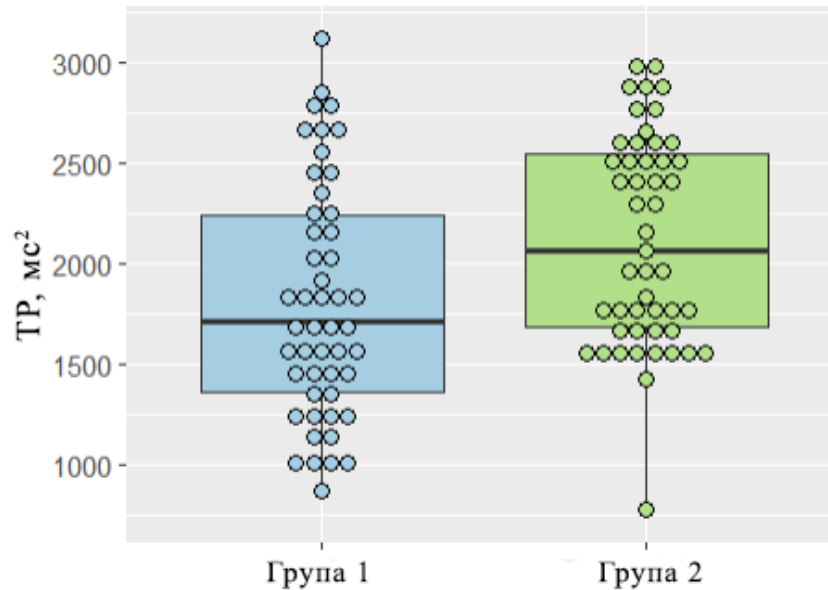


Рис. 3.4. Варіабельність ТР в в групах дослідження.

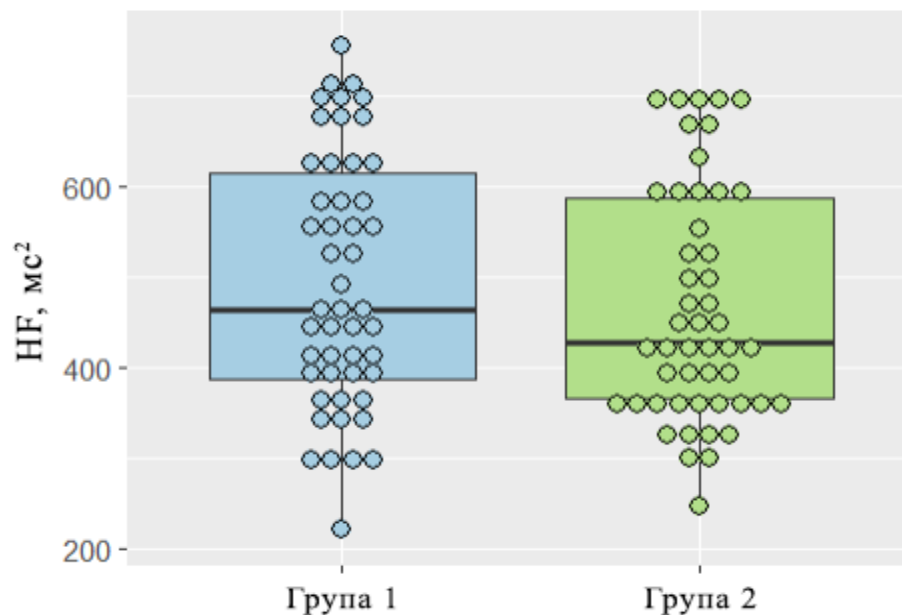


Рис. 3.5. Варіабельність HF в групах дослідження.

Це вказує на перехід управління в режим термінової мобілізації функціональних резервів, на нездатність нижчих регуляторних механізмів забезпечити нормальне функціонування окремих систем та органів [179].

Активність симпатичного відділу ВНС як одного з компонентів вегетативного балансу необхідно оцінити за ступенем гальмування активності автономного контуру регуляції, за який відповідальний парасимпатичний відділ. На рис. 3.5 показано, що достовірної різниці у вихідних показниках HF між групами обстеження зазначено не було. Вагусна активність, яка є основною складовою високочастотного спектрального спектру, в усіх пацієнтів була однаковою.

При дослідженні потужності низькочастотної складової спектру (повільні хвилі 1-го порядку або вазомоторні хвилі) показник LF, який характеризує стан симпатичного відділу ВНС, зокрема, системи регуляції судинного тонуусу, в обох групах знаходився практично на однаковому рівні (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники ВСР у обстежених хворих перед оперативним лікуванням

Показник кардіо-інтервалограми	Група 1 (M±SD)	Група 2 (M±SD)	Міжгрупові відмінності (p)
TP, мс ²	1805,9±582,8	2120,6±516,3	0,001
VLF, мс ²	1003,8±256,4	1448,5±713,2	0,001
LF, мс ²	771,4±201,6	786,1±182,2	0,77
HF, мс ²	494,6±139,0	465,4±127,3	0,29
LF/HF	1,2±0,5	1,1±0,4	0,45
SDNN, мс	65,1±24,5	56,0±20,2	0,07
RMSSD, мс	56,1±26,1	49,5±21,1	0,27
pNN50, %	4,1±2,2	4,8±2,0	0,08

3.5. Аналіз показників імунологічного аналізу крові у передопераційному періоді

Багато факторів призводять до стресу у дітей із онкологічними захворюваннями. У передопераційному періоді важливо визначити ступінь виразності стресу і з'ясувати, чи не є цей стан наслідком фізіологічних змін, обумовлених пухлинним процесом.

Аналіз встановив, що прозапальні цитокіни, такі як ІЛ-6 та TNF α , мають системні ефекти, що виходять далеко за рамки канонічної імунної відповіді (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Вихідні рівні кортизолу, інтерлейкінів та СРБ у обстежених дітей

Імунологічний показник крові	Група 1 (M \pm SD)	Група 2 (M \pm SD)	Міжгрупові відмінності (p)
Рівень кортизолу плазми, нмоль/л	114,6 \pm 33,7	96,7 \pm 22,3	0,06
Рівень ІЛ-6, пг/мл	3,0 \pm 1,0	2,2 \pm 0,9	0,001
Рівень TNF α , пг/мл	26,6 \pm 8,6	8,6 \pm 2,9	0,001
СРБ, мг/л	17,8 \pm 17,8	6,7 \pm 2,0	<0,001

Цитокіни мають локальні ефекти опосередкування та, підтримуючи запальну відповідь на наявну патологію, також виявляються у деяких системних реакціях. Отримана початкова реакція вивільнення ІЛ-6 і TNF α з активованих макрофагів та моноцитів у онкологічних пацієнтів свідчить про наявність запальних реакцій, обумовлених пухлинним процесом (рис. 3.6). Цей процес стимулює виробництво і вивільнення ІЛ-6, який є основним цитокіном, відповідальним за індукцію системних змін, відомих як реакція гострої фази [180].

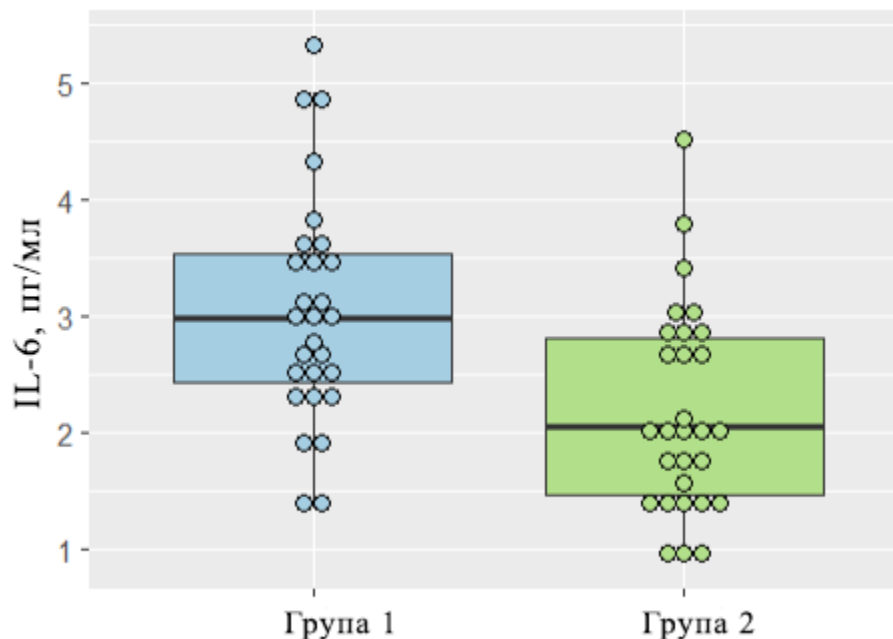


Рис. 3.6. Варіабельність рівня ІЛ-6 в групах дослідження.

ІЛ-6 як модулятор може викликати ряд психічних та тривожних розладів [181]. Підвищення рівня ІЛ-6 у дітей з онкологічними захворюваннями, можливо, зумовлене не тільки запальною реакцією на пухлинний процес, а і психоемоційним стресом, що підтверджується і викидом кортизолу (табл. 3.4.).

Підвищення рівня $TNF\alpha$ при онкологічних захворюваннях описується багатьма авторами [60, 61]. Педіатричні пацієнти з раком зазнають унікальних запальних змін, вторинних по відношенню до їх захворювання та супутнього лікування. Запальні зміни у контексті хвороби пов'язані з порушенням регуляції цитокінів, що, своєю чергою, може впливати на вираженість депресивних симптомів [61]. Наявність хронічного запалення підтверджується і отриманими даними, де у дітей з онкологічними захворюваннями рівні $TNF\alpha$ та СРБ були в 2-3 рази вищими, ніж у дітей групи порівняння (рис. 3.7).

Основною особливістю ендокринологічної реакції на стрес є виділення «гормонів стресу», таких як кортизол та інші. Активація осі «гіпоталамус – кора надниркових залоз» є характерною реакцією будь-якого організму на стрес,

інтенсивність якої корелює з тяжкістю самого стресу. У нашому дослідженні вихідний стан пацієнтів визначався до операції, коли хірургічне лікування та анестезія тільки передбачалися.

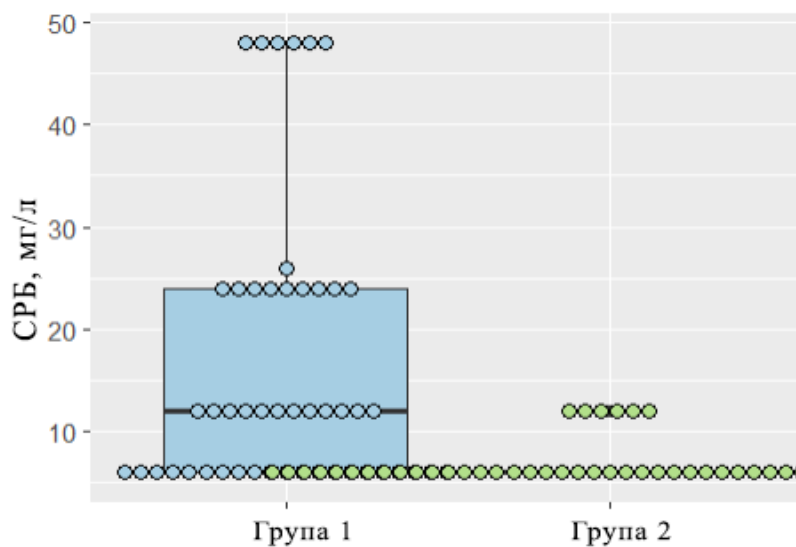


Рис. 3.7. Варіабельність рівня СРБ в групах дослідження.

Як видно на рис. 3.8., вихідний рівень кортизолу у дітей з онкологічною патологією був дещо вищим, ніж у групі порівняння. Це підвищення кортизолу в плазмі не було достовірним ($p = 0,06$), проте могло свідчити про те, що у онкологічних хворих стресова відповідь більш виражена порівняно з дітьми без хронічної патології.

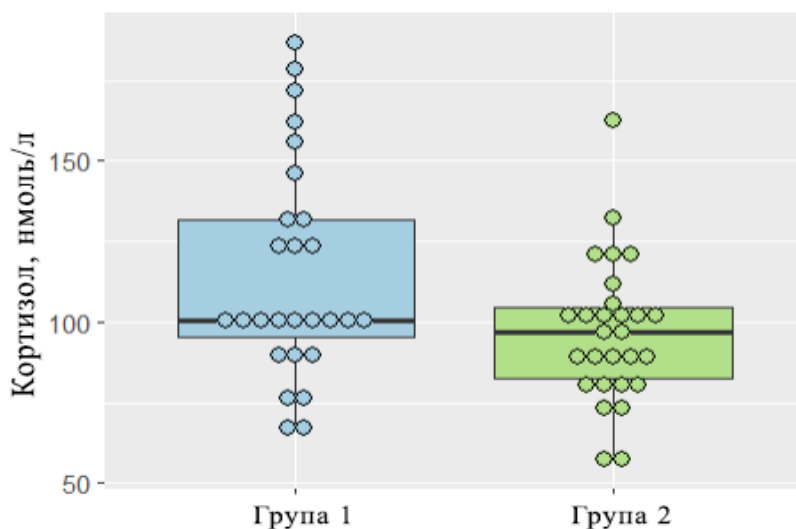


Рис. 3.8. Варіабельність рівня кортизолу в групах дослідження.

Висновок за розділом.

Таким чином, вихідний передопераційний стан у дітей з онкологічною патологією мало чим відрізняється від пацієнтів із травматологічною патологією, як за клінічним аналізом крові, так і за гемодинамічними показниками. Профіль стресових реакцій на майбутнє оперативне лікування був більш вираженим у дітей з онкологією, що підтверджувалося стійким сплеском кортизолу та зниженим рівнем дуже низькочастотних показників кардіоінтервалограми. Тому підвищення рівня прозапальних цитокінів можна пояснити наявністю у дітей із раком хронічного запалення. Отже, майбутні режими анестезії повинні оптимізувати модуляцію реакції на стрес, і для безпеки самої анестезії у педіатричних пацієнтів важливо знайти точні маркери можливого дистресу.

За результатами дослідження, представленими в даному розділі, оприлюднені наступні роботи:

1. Снісарь В.І., Миронов Д.В. Патофізіологічні особливості онкохворих дітей. Що повинен знати та контролювати анестезіолог перед операцією. *Медицина невідкладних станів*, 2022. № 18(4). С. 30–37.

2. Снісарь В.І., Миронов Д.В., Бондаренко Я.С. Особливості показників гемодинаміки в передопераційному періоді у онкохворих дітей. *Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики»*. м. Київ, 2022. С. 44-47.

3. Снісарь В.І., Миронов Д.В., Бондаренко Я.С. Особливості лабораторних показників в передопераційному періоді у дітей з онкологічною патологією. *Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки»*. м. Львів, 2022. С. 38-40.

4. Снісарь В.І., Миронов Д.В., Бондаренко Я.С. Імунологічні особливості в передопераційному періоді у дітей з онкологічною патологією. *Матеріали тез Британо-Українського симпозиуму (БУС-14) «Мультидисциплінарний підхід в анестезіології та інтенсивній терапії: від теорії до практики. Медицина невідкладних станів, 2022. №18(8). С. 72.*

РОЗДІЛ 4

ВПЛИВ ТОТАЛЬНОЇ ВНУТРІШНЬОВЕННОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА РЕАКЦІЮ ОРГАНІЗМУ НА СТРЕС У ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНОЮ ТА ТРАВМАТОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ.

4.1. Вплив ТВА на прояви стресу у дітей досліджуваних підгруп

Пропофол як анестетик відомий давно і застосовується для індукції та підтримки загальної анестезії. Він є одним із компонентів ТВА і застосовується при різній складності оперативних втручань. Але нашу увагу цей анестетик привернув до себе через протипухлинну роль.

Хірургічні стресові реакції викликають безліч ендокринологічних, метаболічних та імунологічних змін у пацієнтів. У зв'язку з цим дослідження біохімічних маркерів стресу і на сьогодні залишається актуальним, оскільки його результати є основою для об'єктивізації адекватності анестезії та вибору методу анестезіологічного забезпечення, що дозволяє обмежити шкідливу дію хірургічного втручання.

У літературі є досить багато досліджень, що показують вплив інтраопераційного стресу на значні гормональні та метаболічні зміни в організмі, які мають імуномодулюючий ефект, що може сприяти розвитку метастазів раку. Однак мало робіт, які оцінюють адаптаційні реакції організму у дітей з онкологічною патологією, яким проводять хірургічне лікування та анестезію.

Тому в цьому розділі ми вивчаємо компенсаторно-адаптаційні механізми впливу на хірургічний та анестезіологічний стрес та адекватність ТВА у дітей з онкологічними захворюваннями шляхом оцінки рівня гормонів стресу, ВСР, ступеня запалення.

Середня тривалість оперативного втручання у хворих першої (з онкологічною патологією) і другої групи (з травматологічною патологією) становила $92,6 \pm 57,9$ хвилин.

4.2. Аналіз показників загального аналізу крові при ТВА

Аналіз показав, що на вихідному етапі ознак анемії не спостерігалось у жодній групі (табл. 4.1, 4.2). Однак у післяопераційному періоді відмічалось зниження рівня гемоглобіну відносно вихідного рівня (в 1А групі – на 4,7 %, $p < 0,001$; в 2А групі – на 0,8 %, $p < 0,01$), яке свідчило про інтраопераційну крововтрату.

Таблиця 4.1.

Динаміка змін показників клінічного аналізу крові при ТВА при онкологічних операціях, Me (25; 75)

Лабораторний показник крові	Початок операції	Кінець операції	Відмінності між етапами (p)
Гемоглобін, г/л	127,0 (117,5; 143,5)	121,0 (107,5; 134,5)	0,001
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$)	4,0 (3,8; 4,4)	3,9 (3,7; 4,1)	$< 0,001$
Лейкоцити, $10^9/л$)	12,0 (9,4; 14,2)	9,6 (8,0; 14,0)	0,009
Лімфоцити, %	28,0 (24,5; 33,0)	28,0 (23,0; 33,5)	0,42
Паличкоядерні нейтрофіли, %	6,0 (4,0; 9,0)	5,0 (4,5; 7,5)	0,025
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	244,0 (189,5; 296,0)	215,0 (174,5; 261,0)	$< 0,001$
ШОЕ, мм/год	15,0 (11,5; 18,5)	18,0 (15,5; 21,5)	$< 0,001$
Глюкоза, ммоль/л	4,2 (3,8; 5,2)	4,0 (3,5; 4,9)	0,002

Кількість лейкоцитів на вихідному етапі у дітей з раком була на 32 % вищою у порівнянні з травматологічними хворими ($p=0,003$; табл. 4.1, 4.2). Після операції кількість лейкоцитів достовірно зменшувалася в обох групах: в 1А групі – на 20,0 % ($p<0,001$), в 2А групі – на 7,3 % ($p<0,001$). Зниження лейкоцитарної реакції в кінці операції у обстежених дітей може бути обумовлене протизапальною дією пропофолу [182].

Таблиця 4.2.

**Динаміка змін показників клінічного аналізу крові при ТВА при
травматологічних операціях, Me (25; 75)**

Лабораторний показник крові	Початок операції	Кінець операції	Відмінності між етапами (p)
Гемоглобін, г/л	127,0 (118,0; 136,5)	126,0 (116,0; 135,5)	0,01
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$)	3,9 (3,7; 4,3)	3,7 (3,5; 4,0)	$<0,001$
Лейкоцити, $10^9/л$)	8,2 (6,2; 10,2)	7,6 (5,8; 8,7)	$<0,001$
Лімфоцити, %	32,0 (25,0; 38,5)	28,0 (23,0; 33,5)	$<0,001$
Паличкоядерні нейтрофіли, %	8,0 (5,5; 9,5)	7,0 (6,0; 9,0)	0,26
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	232,0 (184,0; 268,5)	215,0 (172,0; 258,5)	$<0,001$
ШОЕ, мм/год	9,0 (6,5; 12,0)	10,0 (8,0; 12,5)	0,01
Глюкоза, ммоль/л	5,0 (4,3; 5,8)	4,0 (3,7; 4,8)	$<0,001$

Коливання рівня глюкози крові не виходили за межі норми, хоча в післяопераційному періоді в обох групах відзначалося достовірне її зниження відносно вихідного рівня (таблиця 4.1, 4.2). Вплив пропофолу на вміст глюкози в крові при абдомінальних операціях відзначали і Behdad S. зі співавт. [183].

4.3. Аналіз гемодинамічних змін при ТВА

Особливий інтерес представляли гемодинамічні показники підгруп 1А та 2А, а також РВС, які ми використовували у якості маркерів стресу у дітей. Аналіз показав, що анестезія при використанні пропофолу та фентанілу проходила стабільно без суттєвих гемодинамічних змін. Так, оцінювання динаміки АТС за допомогою критерію Вілкоксона показало, що вже на другому етапі спостереження у 100 % пацієнтів підгрупи 1А спостерігалось достовірне ($p < 0,02$) зниження рівня АТС до 105,0 (98,5; 119,0) мм. рт.ст., відносно вихідного етапу. Гіпотензія відмічалася у 73,91 % пацієнтів і на третьому етапі, де медіана показника склала 106,0 (101,0; 115,5) мм. рт.ст. (табл. 4.3).

Серед травматологічних хворих, яким проводили ТВА (табл. 4.4), лише у 92,6 % випадків на другому етапі спостерігалось достовірне ($p < 0,001$) зниження рівня АТС до 107,0 (100,0; 119,0) мм. рт.ст., яке зберігалось у 77,8 % пацієнтів і на третьому етапі – 104,0 (96,5; 114,5) мм. рт. ст. ($p < 0,001$). В кінці операції в усіх оперованих дітей спостерігалася нормалізація рівня АТС.

На відміну від АТС, динаміка САТ не була настільки вираженою. Рівень САТ навіть на етапі максимального зниження АТС залишався досить високим, що забезпечувало адекватну перфузію органів (табл.4.3, 4.4).

ПТ достовірно знижувався лише в підгрупі 1А на 10 % ($p = 0,009$).

В обох підгрупах при використанні ТВА ЧСС знижувалась на другому етапі: в 1А підгрупі – на 15,2 % ($p < 0,001$), в 2А – на 6,7 % ($p < 0,001$). На четвертому етапі ЧСС відновлювалась до вихідних цифр в обох підгрупах.

**Зміни показників гемодинаміки у дітей з онкологічною патологією на тлі
ТВА, Ме (25; 75)**

Показник	До операції	Початок операції	Травматичний момент операції	Кінець операції	Через 24 години після операції
ЧСС, уд/хв	92,0 (82,0; 99,0)	78,0 (69,5; 85,5)	78,0 (72,0; 84,0)	86,0 (80,0; 91,5)	86,0 (80,5; 96,0)
p		<0,001	0,219	<0,001	0,09
АТС, мм рт.ст.	122,0 (109,5; 132,0)	105,0 (98,5; 119,0),	106,0 (101,0; 115,5)	117,0 (106,5; 125,0)	118,0 (110,0; 129,5)
p		<0,001	0,36	0,001	0,02
АТД, мм рт.ст.	80,0 (71,0; 92,0)	70,0 (66,0; 79,5)	71,0 (66,5; 79,0),	75,0 (70,0; 85,0)	79,0 (70,5; 86,0)
p		<0,001	0,614	0,005	0,30
ПТ, мм рт.ст.	40,0 (35,0; 48,0)	36,0 (28,5; 39,5)	35,0 (30,0; 40,5)	39,0 (35,0; 42,5)	42,0 (37,5; 46,0)
p		0,008	0,20	0,01	0,07
САТ, мм рт.ст.	94,0 (85,5; 102,3)	81,3 (77,0; 92,0)	84,3 (78,2; 88,8)	90,0 (82,2; 98,8)	92,0 (84,5; 100,5)
p		<0,001	0,53	0,003	0,11
УО, мл	61,5 (54,6; 74,6)	67,3 (63,4; 70,5)	67,2 (63,1; 70,1)	66,3 (60,8; 69,2)	64,6 (60,5; 70,5)
p		0,09	0,25	0,06	0,64
ХОК, л/хв	6,0 (4,9; 6,7)	5,1 (4,7; 5,5)	5,3 (4,8; 5,8)	5,6 (5,3; 6,2)	5,5 (4,9; 6,6)
p		0,005	0,20	0,007	0,90
ЗПСО, дин×с×см ⁻⁵	1633,5 (1475,5; 1988,2)	1696,4 (1503,2; 1819,3)	1664,8 (1456,6; 1847,3)	1576,7 (1453,0; 1864,1)	1628,8 (1433,2; 1991,5)
p		0,14	0,59	0,30	0,56

Примітка: p – достовірність відмінності порівняно з вихідним рівнем.

Зміни показників гемодинаміки у дітей с травматологічною патологією на тлі ТВА, Ме (25; 75)

Показник	До операції	Початок операції	Травматичний момент операції	Кінець операції	Через 24 години після операції
ЧСС, уд/хв	90,0 (79,5; 103,5)	84,0 (73,5; 96,0)	79,0 (69,5; 90,5)	88,0 (74,5; 98,0)	90,0 (80,0; 103,5)
р		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
АТС, мм рт.ст.	113,0 (106,5; 126,0)	107,0 (100,0; 119,0)	104,0 (96,5; 114,5)	110,0 (104,0; 118,5)	114,0 (108,5; 123,5)
р		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
АТД, мм рт.ст.	73,0 (67,0; 84,5)	68,0 (60,0; 78,0)	66,0 (60,0; 76,0)	72,0 (65,0; 80,5)	77,0 (69,5; 83,0)
р		<0,001	0,04	<0,001	0,002
ПТ, мм рт.ст.	40,0 (38,0; 41,0),	39,0 (37,0; 40,0)	37,0 (34,0; 38,5),	37,0 (35,0; 41,0)	39,0 (37,0; 40,5)
р		0,701	0,442	0,442	0,442
САТ, мм рт.ст.	86,3 (80,2; 98,3)	81,0 (73,7; 91,5)	79,0 (72,2; 88,5),	84,0 (78,2; 93,2)	89,3 (82,7; 96,2)
р		<0,001	0,001	<0,001	<0,001
УО, мл	70,2 (63,2; 75,1)	72,0 (65,3; 77,4)	72,0 (66,4; 77,6)	69,0 (63,9; 74,8)	69,3 (62,0; 73,5)
р		<0,001	0,45	0,002	0,019
ХОК, л/хв	6,2 (5,2; 7,7)	5,8 (4,9; 7,4)	5,5 (4,7; 7,0)	6,01 (4,8; 7,3)	6,0 (5,1; 7,7)
р		<0,001	0,002	0,005	<0,001
ЗПСО, дин×с ×см ⁻⁵	1533,0 (1097,7; 1953,2)	1532,6 (1085,0; 1855,3)	1511,9 (1076,8; 1894,8)	1464,2 (1135,0; 1938,1)	1489,8 (1135,9; 1922,9)
р		0,052	0,467	0,939	0,294

Примітка: р – достовірність відмінності порівняно з вихідним рівнем.

РВС за формулою Шейх-Заде в усіх пацієнтів 1А та 2А підгруп на тлі ТВА достовірно знижувався (табл. 4.5). При цьому відзначалася різниця між онкологічними та травматологічними хворими. Так, у дітей з пухлинними захворюванням вихідний рівень показника РВС був на 35 % вищим у порівнянні з 2А підгрупою ($p < 0,001$). Однак, зниження РВС на етапі максимальної операційної травми в обох підгрупах було майже однаковим (23 % і 28 % відповідно, $p < 0,001$ відносно вихідного етапу).

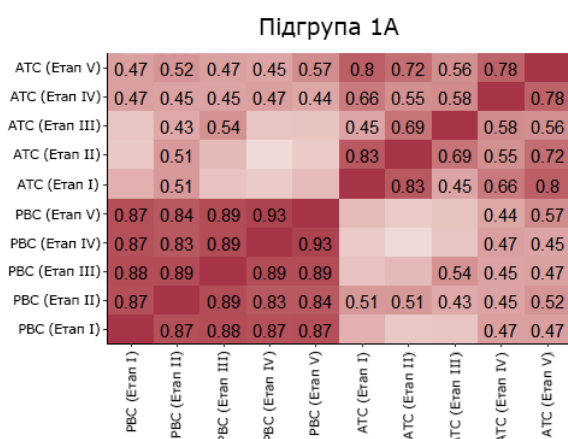
Таблиця 4.5.

Показники РВС на етапах спостереження в обох групах, Ме (25; 75)

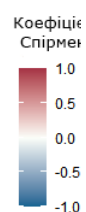
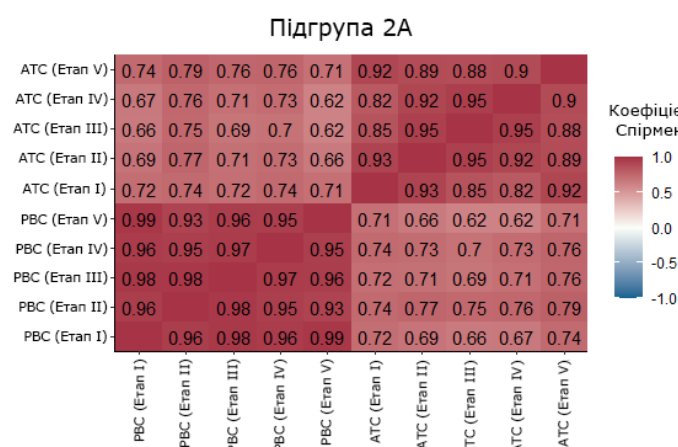
Група	Показник	До операції	Початок операції	Травматичний момент операції	Кінець операції	Через 24 години після операції
1А	РВС, у.о.	6,8 (4,2; 8,6)	5,3 (3,0; 7,3)	5,0 (3,7; 6,8)	6,4 (4,2; 8,4)	7,3 (4,7; 8,2)
	p		$p < 0,001$	0,69	0,002	0,06
2А	РВС, у.о.	4,4 (3,5; 5,8)	4,2 (3,1; 4,9)	3,7 (2,9; 4,7)	4,1 (3,2; 5,1)	4,5 (3,5; 5,6)
	p		$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$	$< 0,001$

Примітка: p – достовірність відмінності порівняно з вихідним рівнем.

Кореляційний аналіз показав, що між показниками гемодинаміки (зокрема АТС) та РВС була висока математична залежність ($r = +0,67$, $p < 0,001$). Це може бути обумовлене тим, що РВС був результуючим показником основних гемодинамічних значень. При цьому різницю цього показника між пацієнтами з досліджуваними патологіями ми не помітили (рис. 4.1, 4.2). Слід лише зазначити, що коефіцієнти кореляції між показниками АТС та РВС зростали на третьому та четвертому етапах оперативного втручання.



Коефіцієнт
Спірмена

Коефіцієнт
Спірмена

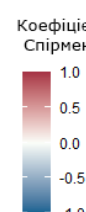


Рис. 4.1. Коефіцієнти кореляції Спірмена між АТС та РВС при ТВА в підгрупі 1А (показані лише достовірні зв'язки).

Рис. 4.2. Коефіцієнти кореляції Спірмена між АТС та РВС при ТВА в підгрупі 2А (показані лише достовірні зв'язки).

4.4. Аналіз ВСР при ТВА

Отже, аналіз впливу стресових факторів дозволив оцінити вираження стресу у дітей, що пов'язане з оперативним втручанням та ТВА. Результати показали, що у хворих 1А підгрупи вплив анестезії на стресову реакцію організму спостерігався у 91,3 % пацієнтів ($p < 0,001$). Однак це виражалося в зниженні показника РВС на 22,5 % на другому етапі спостереження порівняно з початковим рівнем – до 5,3 (3,0;7,3) у.о. ($p < 0,001$). Щодо дітей 2А підгрупи, то показник РВС у 85,2 % пацієнтів зменшився всього на 5 % ($p < 0,001$). Отримані дані та їх динаміка обумовлена тим, що у хворих на онкологію під впливом пропофолу спостерігалось більше зниження ПТ та ЧСС.

При аналізі показників ВСР ми спостерігали зростання потужності у діапазоні високих частот (рис. 4,2). Так, у 30,4 % пацієнтів 1А підгрупи вже на другому етапі дослідження спостерігалось достовірне зростання HF ($p < 0,001$). Щодо низькочастотної компоненти спектру, то у 56,6 % пацієнтів було відмічене недостовірне зниження LF на 3,9 % ($p = 0,33$) (табл. 4.6, 4.7).

**Динаміка змін показників ВСР при анестезії пропофолом у дітей 1А
підгрупи, Me (25; 75)**

Показник	До оперативного втручання	Після оперативного втручання	Через 24 години після операції
TP, мс ²	1837,0 (1388,0; 2200,0)	1900,0 (1425,0; 2465,0)	1815,0 (1458,0; 2738,0)
p		<0,001	0,99
VLf, мс ²	1036,0 (836,5; 1184,5)	1005,0 (822,0; 1178,0)	1117,0 (951,0; 1294,0)
p		0,074	<0,001
LF, мс ²	803,0 (641,5; 947,0)	772,0 (613,0; 913,5)	810,0 (664,5; 967,5)
p		0,33	0,085
HF, мс ²	456,0 (401,5; 595,5)	501,0 (391,5; 586,0)	475,0,0 (409,0; 593,5)
p		0,72	0,89
LF/HF	1,1 (0,8; 1,5)	1,2 (0,9; 1,5)	1,1 (1,0; 1,5)
p		0,04	0,28
SDNN, мс	63,0 (51,0; 84,0)	57,0 (38,0; 70,5)	59,0* (45,5; 76,0)
p		0,001	0,034
RMSSD, мс	55,0 (38,0; 67,0)	48,0 (30,5; 60,5)	48,0 (37,0; 64,0)
p		0,001	0,11
pNN50, %	3,0 (2,0; 5,0)	3,0 (3,0; 4,0)	3,0 (2,0; 4,0)
p		0,18	0,004

Примітка: p – достовірність відмінності порівняно з вихідним рівнем.

**Динаміка змін показників ВСР при анестезії пропофолом у дітей 2А
підгрупи, Me (25; 75)**

Показник	До оперативного втручання	Після оперативного втручання	Через 24 години після операції
TP, мс ²	2279,0 (1755,0; 2576,0)	2296,0 (1918,0; 2702,0)	2416,0 (2066,0; 2643,0)
p		0,04	0,30
VLF, мс ²	1964,0 (1084,0; 2402,0)	1968,0 (1128,0; 2433,0)	2054,0* (1366,0; 2548,0)
p		0,67	0,01
LF, мс ²	824,0 (708,5; 927,5)	898,0 (735,5; 980,5)	928,0 (691,0; 1023,0)
p		0,003	0,69
HF, мс ²	421,0 (366,5; 556,5)	459,0 (414,5; 587,0)	469,0 (405,5; 544,0)
p		<0,001	0,88
LF/HF	1,2 (0,9; 1,4)	1,2 (1,1; 1,4)	1,2 (1,1; 1,4)
p		0,20	0,29
SDNN, мс	56,0 (44,5; 71,0)	65,0 (50,5; 74,0)	58,0 (45,0; 73,0)
p		0,10	0,35
RMSSD, мс	51,0 (37,5; 68,5)	47,0 (33,5; 67,5)	54,0 (40,5; 70,0)
p		0,02	<0,001
pNN50, %	4,0 (3,0; 6,0)	4,0 (3,0; 5,0)	3,0 (2,0; 4,5)
p		<0,001	0,05

Примітка: p – достовірність відмінності порівняно з вихідним рівнем.

Дещо відмінна ситуація складалася у групі дітей, що оперувалися під ТВА з травматологічних причин. Варіабельність потужності спектру низьких частот (LF), який свідчить про активність симпатичної нервової системи, майже у 81,5 % дітей достовірно підвищувалася на 8,4 % на другому етапі ($p=0,002$), позитивна динаміка якого спостерігалась протягом всієї операції (рис. 4.3, 4.4).

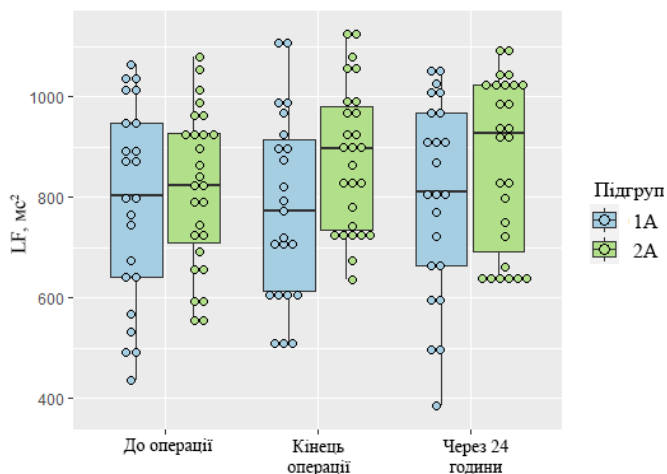


Рис. 4.3. Варіабельність потужності спектру LF (м²) у діапазоні низьких частот на тлі ТВА.

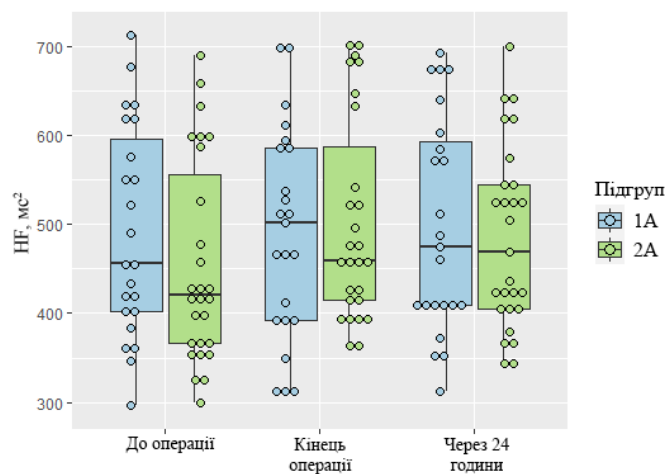


Рис. 4.4. Варіабельність потужності спектру HF (м²) у діапазоні високих частот на тлі ТВА.

Проведений кореляційний аналіз між показниками ВСР та РВС у дітей з онкологічною та травматологічною патологією показав, що на потужність спектру HF рівень стресу не впливав (рис. 4.5, 4.6).

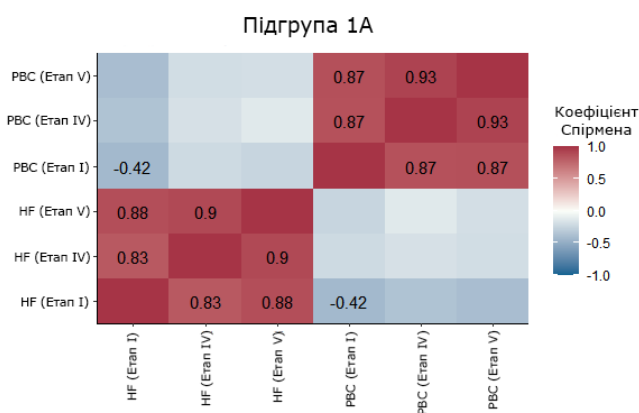


Рис. 4.5. Коefіцієнти кореляції Спірмена між HF та РВС у дітей 1А підгрупи (показані лише достовірні зв'язки).

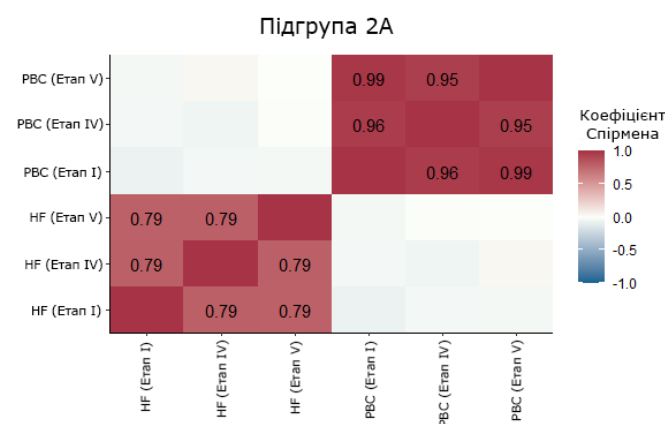


Рис. 4.6. Коefіцієнти кореляції Спірмена між HF та РВС у дітей 2А підгрупи (показані лише достовірні зв'язки).

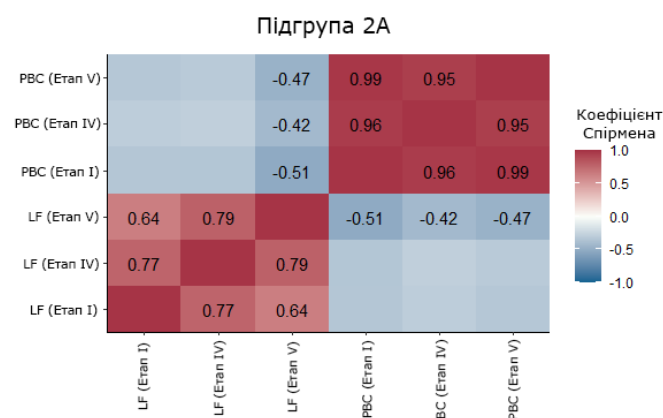
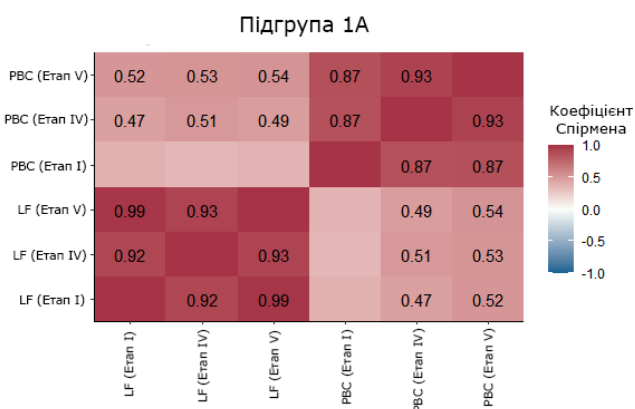


Рис. 4.7. Коефіцієнти кореляції Спірмена між LF та PBC у дітей 1A підгрупи (показані лише достовірні зв'язки). Рис. 4.8. Коефіцієнти кореляції Спірмена між LF та PBC у дітей 2A підгрупи (показані лише достовірні зв'язки).

На третьому етапі спостереження все ж таки низькочастотний діапазон ВСП LF реагував на стрес в обох групах. Щодо показника LF у дітей з онкологічною патологією, то відзначався помірний кореляційний зв'язок з PBC на всіх етапах оперативного втручання на відміну від пацієнтів з травмами (рис. 4.7, 4.8).

Окремі адаптаційні механізми дитини з онкологічною патологією під час хірургічного втручання виділити важко. Для оцінки їх адаптації ми використовували показники реакцій організму на стрес у порівнянні з групою умовно здорових дітей. Аналіз показав, що показники ВСП, як одного з маркерів визначення стресу, у дітей з онкологією значно відрізняються в порівнянні з умовно здоровими дітьми.

4.5. Аналіз змін рівнів кортизолу, IL-6, TNF α та СРБ при ТВА

Адекватність анестезії, яка часто визначається як ослаблення нейрогуморальних реакцій, не завжди може корелювати з рівнем катехоламінів в крові. До кінця ще не визначено, яке підвищення рівня кортизолу є припустимим, щоб вважати анестезію адекватною.

Різниця у рівнях підвищення кортизолу у дітей з онкологією, у порівнянні з травматологічними пацієнтами, обумовлена ослабленням їхньої реакції на стрес.

Зростання рівня кортизолу наприкінці операції, порівняно з вихідним етапом, відзначалося в усіх обстежених пацієнтів (рис. 4.9). Однак, у дітей з пухлинами цей показник зростав у 2,8 рази ($p=0,006$), а у травматологічних пацієнтів – у 4,4 рази ($p<0,001$). При цьому, як було показано вище, вихідний рівень кортизолу був вищим у дітей з онкологією.

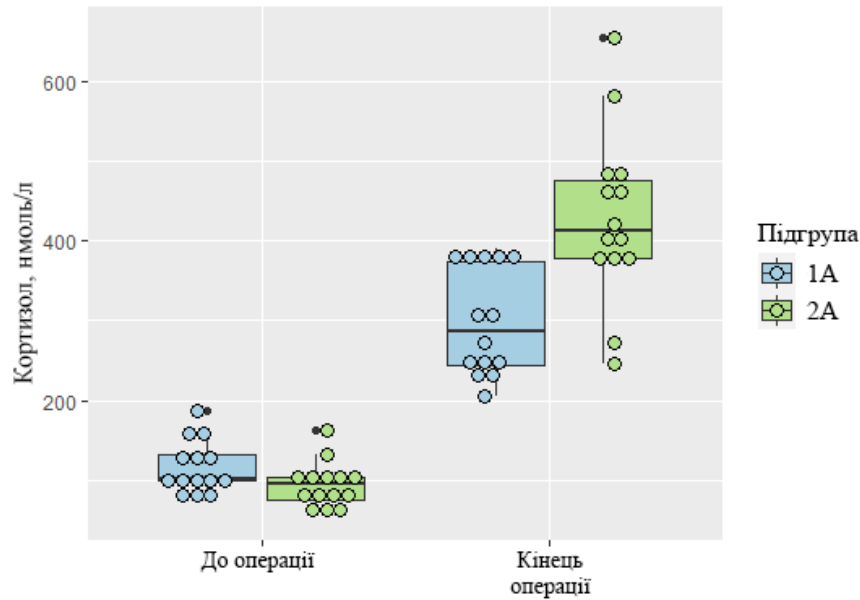


Рис. 4.9. Динаміка рівня кортизолу при ТВА.

Так, на першому етапі в 1А підгрупі медіана рівня кортизолу дорівнювала 100,7 (99,8; 132,1) нмоль/л, а в 2А підгрупі – 94,5 (76,0; 103,3) нмоль/л ($p=0,05$ між підгрупами, табл. 4.8, 4.9).

На другому етапі в підгрупі дітей з онкологічною патологією на післяопераційному етапі медіана рівня кортизолу дорівнювала 286,8 (244,9; 374,5) нмоль/л. Серед дітей, яких оперували з приводу травматологічної патології, на тлі ТВА рівень кортизолу зростав до 412,5 (378,9; 475,8) нмоль/л ($p<0,001$ порівняно з 1А підгрупою, рис. 4.9).

Відзначену різницю в рівнях кортизолу можна пояснити тим, що у онкологічних хворих, швидше за все, реакція на стрес була дещо пригнічена наявною хронічною

патологією. У травматологічних хворих на підвищення гормону впливали особливості болю при остеосинтезі та недостатній рівень аналгезії.

Таблиця 4.8.

Динаміка рівнів кортизолу, ІЛ-6, TNF α та СРБ при ТВА у хворих 1А підгрупи, Me (25; 75)

Показник	До оперативного втручання	Кінець оперативного втручання	Відмінності між етапами (p)
Рівень кортизолу плазми, нмоль/л	100,7 (99,8; 132,1)	286,8 (244,9; 374,5)	0,006
Рівень ІЛ-6, пг/мл	2,9 (2,4; 3,1)	3,0 (2,4; 3,6)	0,024
Рівень TNF α , пг/мл	19,7 (17,8; 26,5)	19,7 (15,8; 21,5)	0,095
СРБ, мг/л	12,0 (6,0; 24,0)	24,0 (12,0; 48,0)	<0,001

Таблиця 4.9.

Динаміка рівнів кортизолу, ІЛ-6, TNF α та СРБ при ТВА у хворих 2А підгрупи, Me (25; 75)

Показник	До оперативного втручання	Кінець оперативного втручання	Відмінності між етапами (p)
Рівень кортизолу плазми, нмоль/л	94,5 (76,1; 103,3)	412,5 (378,9; 475,8)	<0,001
Рівень ІЛ-6, пг/мл	2,0 (1,5; 2,8)	2,6 (1,5; 3,0)	0,339
Рівень TNF α , пг/мл	7,5 (6,9; 10,1)	13,0 (10,1; 18,7)	<0,001
СРБ, мг/л	6,0 (6,0; 6,0)	6,0 (6,0; 12,0)	0,432

Також ми проводили порівняльний аналіз рівнів ІЛ-6 у пацієнтів 1А та 2А підгруп на початку та наприкінці оперативного лікування (рис. 4.10). На першому етапі в підгрупі 1А медіана показника дорівнювала 2,7 (2,4; 3,1) пг/мл, а в підгрупі 2А – 2,0 (1,5; 2,8) пг/мл. Відмінності показників були достовірно значущими ($p=0,05$).

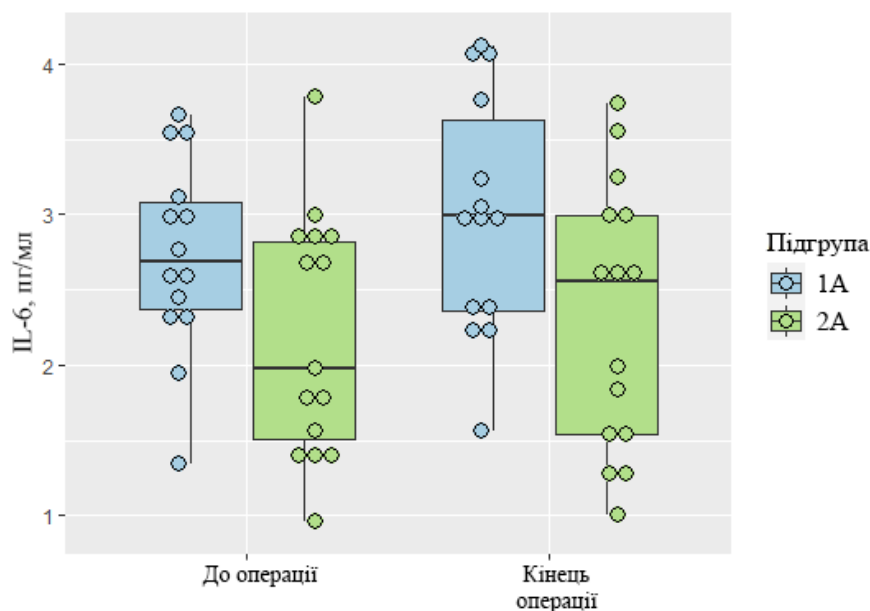


Рис. 4.10. Динаміка рівня ІЛ-6 при ТВА.

Наприкінці операції в підгрупі дітей з онкологічною патологією медіана показника ІЛ-6 дорівнювала 3,0 (2,4; 3,6) пг/мл, а в підгрупі порівняння пропофол зменшував медіану цього показника до 2,6 (1,5; 3,0) пг/мл. Відмінності показників між групами теж були достовірно значущими ($p=0,029$).

Цитокіни мають важливе значення для клітинної та позаклітинної комунікації та опосередкування імунологічних реакцій. Хронічне слабовиражене запалення призводить до підвищення концентрації прозапальних цитокінів у кровотоку, зокрема таких, як ІЛ-6. Однак відомо, що стрес також підвищує його рівень, і це дозволяє опосередковано визначити стійкі аспекти стресової реакції [184].

Як було вже сказано вище, пропофол може чинити протипухлинну дію. У лабораторних дослідженнях він безпосередньо регулює ключові шляхи рибонуклеїнової кислоти та передачу сигналів у ракових клітинах [109]. Пропофол

також має протизапальну та антиоксидантну дію [110-115], що може захистити від періопераційної імуносупресії.

На рис. 4.10 показано, що у онкологічних пацієнтів спостерігалось достовірне підвищення рівня ІЛ-6 на 6 %, порівняно з вихідним етапом ($p < 0,001$). У дітей після травматологічної операції рівень ІЛ-6 підвищувався на 15 % ($p < 0,001$).

Зменшення рівня цього цитокіну різко контрастувало з підвищеними рівнями СРБ та $TNF\alpha$ (табл. 4.8, 4.9). Так, на першому етапі в 1А підгрупі медіанний показник $TNF\alpha$ дорівнював 19,7 (17,8; 26,5) пг/мл, а в 2А підгрупі – 7,5 (6,9; 10,1) пг/мл ($p = 0,005$).

На другому етапі в підгрупі 1А на тлі застосування пропофолу медіана показника $TNF\alpha$ збільшувалася до 19,7 (15,8; 21,5) пг/мл. В підгрупі 2А рівень $TNF\alpha$ зростав на 43 % від початкового рівня ($p < 0,001$) і дорівнював 13,0 (10,1; 18,7) пг/мл ($p = 0,011$ в порівнянні між групами).

Висновок за розділом.

Таким чином, профіль реакцій на стрес у дітей із раком відрізняється від такого у дітей із травматологічною патологією. Тотальна внутрішньовенна анестезія з пропофолом покращила показники оперативного лікування пацієнтів, пригнічуючи екстремальні стресові та запальні реакції, на відміну від севофлюранової анестезії. Подальші дослідження необхідні, щоб зрозуміти, як оптимізувати модуляцію стресових реакцій та знайти точні маркери для оптимальної модуляції під час внутрішньовенної анестезії з пропофолом.

За результатами дослідження, представленими в даному розділі, оприлюднені наступні роботи:

1. Снісарь В.І., Миронов Д.В. Особливості реакцій організму дітей з онкологічними захворюваннями при внутрішньовенній анестезії з пропофолом. *Здоров'я дитини*, 2022. № 17(4). С. 26-32.

2. Снісарь В.І., Миронов Д.В., Бондаренко Я.С. Особливості лабораторних показників в передопераційному періоді у дітей з онкологічною патологією. *Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки»*. м. Львів, 2022. С. 38-40.
3. Снісарь В.І., Миронов Д.В., Бондаренко Я.С. Імунологічні особливості в передопераційному періоді у дітей з онкологічною патологією. *Матеріали тез Британо-Українського симпозіуму (БУС-14) «Мультидисциплінарний підхід в анестезіології та інтенсивній терапії: від теорії до практики. Медицина невідкладних станів, 2022. №18(8). С. 72.*

РОЗДІЛ 5

ВПЛИВ ІНГАЛЯЦІЙНОЇ АНЕСТЕЗІЇ НА СТРЕСОВУ ВІДПОВІДЬ У ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНОЮ ТА ТРАВМАТОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ПРИ ЇХ ХІРУРГІЧНОМУ ЛІКУВАННІ. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ

5.1. Вплив інгаляційного анестетика на стрес у дітей

Севофлюран є анестетиком, що широко використовується в педіатричній практиці. Севофлюран – інгаляційний анестетик, який не подразнює верхні дихальні шляхи, не порушує дихання, призводить до швидкого настання втрати свідомості, що дозволяє широко використовувати його для інгаляційної індукції, а також для підтримки самої анестезії. Однак одним із основних недоліків при інгаляційній індукції є стресова реакція на інтубацію трахеї.

Сама інтубація трахеї є стресовим фактором, який може викликати відповідні реакції серцево-судинної, ендокринної, нервової та інших систем. До того ж, доведено, що прямою та швидкою відповіддю на стрес є гемодинамічні зміни [158]. Стрес викликає і локальну відповідь, включаючи продукцію цитокінів, що можуть впливати на ВНС [159]. Величина реакції залежить від сили, тривалості подразника, а також стану самого пацієнта [160].

5.2. Аналіз показників загального аналізу крові при інгаляційній анестезії

Дитина вимагає ретельної оцінки стану гемодинаміки та ряду лабораторних показників перед анестезією. На початковому етапі ми не побачили достовірної різниці у кількості гемоглобіну у пацієнтів обстежених підгруп, але його зменшення спостерігалось майже у всіх дітей (табл. 5.1, 5.2). Так, у пацієнтів 1Б підгрупи рівень гемоглобіну до оперативного втручання дорівнював 129,5 (119,2; 139,2) г/л, а після – 121,0 (109,2; 129,5) г/л ($p < 0,001$). В підгрупі 2Б медіана значення рівня гемоглобіну

до оперативного втручання складала 134,0 (123,2; 139,0) г/л, а після – 130,0 (122,2; 135,5) г/л ($p < 0,001$).

Таблиця 5.1.

Динаміка змін показників клінічного аналізу крові при інгаляційній анестезії при онкологічних операціях

Лабораторний показник крові	Початковий етап Me (25; 75)	Після операції Me (25; 75)	Відмінності між етапами (p)
Гемоглобін, г/л	129,5 (119,2; 139,2)	121,0 (109,2; 129,5)	<0,001
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$)	4,2 (3,8; 4,7)	3,9 (3,6; 4,3)	<0,001
Лейкоцити, $10^9/л$)	12,5 (9,0; 15,3)	10,4 (9,0; 14,7)	0,022
Лімфоцити, %	30,0 (21,3; 37,8)	27,5 (20,0; 37,3)	0,005
Паличкоядерні нейтрофіли, %	9,5 (5,3; 12,8)	8,0 (5,0; 12,5)	0,483
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	271,5 (212,0; 319,2)	212,0 (194,0; 272,5)	<0,001
ШОЕ, мм/год	14,0 (9,3; 17,8)	14,0 (10,0; 19,8)	0,021
Глюкоза, ммоль/л	4,2 (3,7; 5,2)	4,0 (3,5; 4,7)	<0,001

Кількість лейкоцитів на вихідному етапі у дітей з раком була на 83,8 % вищою у порівнянні з травматологічними хворими ($p < 0,001$; табл. 5.1, 5.2). Після операції в 1Б групі кількість лейкоцитів достовірно зменшувалася на 16,8 % ($p = 0,022$), але нормалізації її не відбувалося. В 2Б групі кількість лейкоцитів достовірно не змінювалася.

Динаміка змін показників клінічного аналізу крові при інгаляційній анестезії при травматологічних операціях

Лабораторний показник крові	Початковий етап Me (25; 75)	Після операції Me (25; 75)	Відмінності між етапами (p)
Гемоглобін, г/л	134,0 (123,2; 139,0)	130,0 (122,2; 135,5)	<0,001
Еритроцити, $\times 10^{12}/л$)	4,2 (3,8; 4,7)	3,9 (3,5; 4,3)	<0,001
Лейкоцити, $10^9/л$)	6,8 (5,7; 9,4)	7,9 (6,1; 11,2)	0,332
Лімфоцити, %	39,0 (29,8; 45,8)	36,5 (30,0; 42,8)	0,015
Паличкоядерні нейтрофіли, %	7,0 (5,0; 9,0)	8,0 (6,0; 10,0)	0,011
Тромбоцити, $\times 10^9/л$	223,5 (190,8; 290,2)	220,5 (180,5; 254,0)	<0,001
ШОЕ, мм/год	7,0 (4,3; 8,0)	8,0 (6,0; 9,8)	0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,2 (3,7; 4,8)	4,9 (4,5; 5,2)	0,001

Збільшення кількості лейкоцитів та ШОЕ у дітей з онкологічною патологією, швидше за все, свідчило про реакцію організму на наявність пухлинного процесу. Оскільки нормалізації кількості лейкоцитів не відбувалося, а ШОЕ достовірно не змінювалася, даних на користь можливої протизапальної дії севофлюрану виявлено не було.

5.3. Аналіз гемодинамічних змін при інгаляційній анестезії

Ми також не очікували жодних серйозних змін у вихідних показниках АТ, хоча у дітей із пухлинами грудної порожнини можуть спостерігатися серцево-судинні порушення, які можуть впливати на рівень АТ. Оцінка адекватності анестезії севофлюраном під час операції у онкологічних та травматологічних хворих ґрунтувалася на показниках гемодинаміки, які представлені в табл. 5.3 та 5.4. При аналізі більшості параметрів виявлено, що динаміка їх змін на всіх етапах спостереження була характерною для севофлюранової анестезії.

Зокрема, аналіз змін ЧСС показав, що у хворих на онкологічну патологію протягом усього періоду анестезії відзначалося підвищення ЧСС на 16 % – 18 %, найбільш ймовірно обумовлене стресовою лабільністю організму. Щодо дітей 2Б підгрупи, під час спостереження від етапу індукції до найбільш травматичного моменту операції відзначалось поступове зменшення ЧСС із поверненням до початкових показників на етапі пробудження, за винятком 1Б підгрупи, де середні показники ЧСС залишалися вищими за вихідне значення (рис. 5.1, 5.2).

Аналіз динаміки змін АТС показав, що у всіх досліджуваних хворих на етапі індукції відбувалося його зниження. Найменше ці зміни були виражені при травматологічних операціях, що пов'язано з більш м'якою дією на гемодинаміку севофлюрану при покроковому його застосуванні (рис. 5.3, 5.4).

Аналіз САТ показав, що у 1Б групі відбувалось його зниження на 9,9 % ($p=0,004$) від вихідного етапу. У групі неонкологічних хворих зниження цього показника було менше – на 5,6 %, ($<0,001$).

Щодо показника ПТ, при аналізі в обох групах ми не виявили його достовірної динаміки на всіх етапах спостереження ні при ТВА, ні при севофлюрановій анестезії ($p>0,05$ між всіма етапами спостереження).

Інтраопераційний моніторинг показників гемодинаміки у онкологічних хворих, Me (25; 75)

Показник	До оперативного втручання	Початок оперативного втручання	Травматичний момент операції	Кінець оперативного втручання	Через 24 години після операції
ЧСС, уд/хв	107,5 (92,5; 131,5)	103,0 (79,5; 117,8)	97,5 (79,3; 113,8)	103,0 (84,3; 123,5)	112,0 (86,3; 127,0)
p		0,005	0,004	0,005	0,01
АТС, мм рт.ст.	107,5 (99,3; 125,3)	101,0 (90,0; 118,5)	103,0 (91,3; 111,8)	110,0 (100,2; 123,0)	109,5 (101,0; 126,2)
p		0,006	0,96	<0,001	0,104
АТД, мм рт.ст.	70,0 (61,3; 81,8)	64,0 (59,3; 77,8)	66,0 (58,5; 74,5)	71,0 (64,5; 80,5)	71,5 (66,4; 83,8)
p		<0,001	0,95	0,004	0,075
ПТ, мм рт.ст.	38,5 (36,0; 42,8)	35,5 (32,3; 40,0)	37,0 (29,5; 40,0)	37,5 (34,0; 39,0)	37,0 (34,3; 40,0)
p		0,01	0,23	0,10	0,22
САТ, мм рт.ст.	83,0 (72,9; 96,7)	75,0 (69,8; 91,5)	79,7 (70,6; 85,7)	83,3 (76,1; 94,0)	83,7 (77,8; 97,2)
p		0,004	0,97	<0,001	0,036
УО, мл	75,1 (65,1; 79,6)	77,7 (67,6; 81,8)	75,7 (67,5; 82,1)	74,6 (66,5; 78,2)	72,2 (63,5; 76,5)
p		0,01	0,89	0,007	0,04
ХОК, л/хв	8,7 (5,9; 10,0)	8,0 (4,8; 9,7)	7,4 (5,0; 9,1)	7,8 (5,2; 9,5)	8,3 (5,1; 9,7)
p		<0,001	0,15	0,049	0,31
ЗПСО, дин×с×см ⁵	942,0 (771,9; 1988,2)	980,4 (811,0; 2066,7)	1081,0 (793,7; 1842,9)	1036,8 (803,8; 1956,1)	1055,5 (849,2; 2016,2)
p		0,67	0,78	0,91	0,35

Примітка: p – достовірність відмінності порівняно з вихідним рівнем.

**Інтраопераційний моніторинг показників гемодинаміки у
травматологічних хворих, Me (25; 75)**

Показник	До оперативного втручання	Початок оперативного втручання	Травматичний момент операції	Кінець оперативного втручання	Через 24 години після операції
ЧСС, уд/хв	89,5 (75,3; 97,8)	82,5 (71,0; 91,5)	79,0 (69,0; 86,5)	84,5 (73,3; 94,3)	89,5 (75,5; 98,8)
р		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
АТС, мм рт.ст.	117,5 (109,2; 128,5)	114,0 (103,5; 122,5)	109,0 (100,0; 119,8)	112,0 (106,2; 125,5)	120,0 (110,8; 127,5)
р		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
АТД, мм рт.ст.	78,5 (68,0; 88,8)	72,5 (65,0; 81,0)	71,5 (62,0; 79,8)	72,0 (67,8; 85,8)	80,5 (71,5; 86,5)
р		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ПТ, мм рт.ст.	40,0 (38,3; 41,0)	39,5 (38,0; 41,0)	39,0 (38,0; 40,0)	39,5 (38,0; 41,8)	39,0 (34,3; 40,0)
р		0,11	0,12	0,52	0,52
САТ, мм рт.ст.	91,5 (81,8; 102,0)	86,3 (77,8; 94,8)	84,0 (74,7; 92,9)	85,0 (80,8; 98,7)	93,5 (85,1; 100,2)
р		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
УО, мл	64,9 (59,1; 74,2)	69,4 (63,5; 74,5)	69,3 (64,3; 76,5)	68,2 (61,2; 74,1)	64,8 (60,2; 71,0)
р		<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
ХОК, л/хв.	5,9 (4,3; 7,1)	5,7 (4,3; 6,7)	5,5 (4,5; 6,3)	5,8 (4,6; 6,6)	5,8 (4,4; 6,7)
р		0,01	0,05	<0,001	0,24
ЗПСО, дин×с×см ⁻⁵	1584,0 (1200,0; 2316,0)	1545,0 (1202,0; 2303,0)	1609,0 (1240,0; 2097,0)	1520,0 (1276,0; 2127,0)	1623,0 (1311,0; 2371,0)
р		0,02	0,87	0,88	<0,001

Примітка: р – достовірність відмінності порівняно з вихідним рівнем.

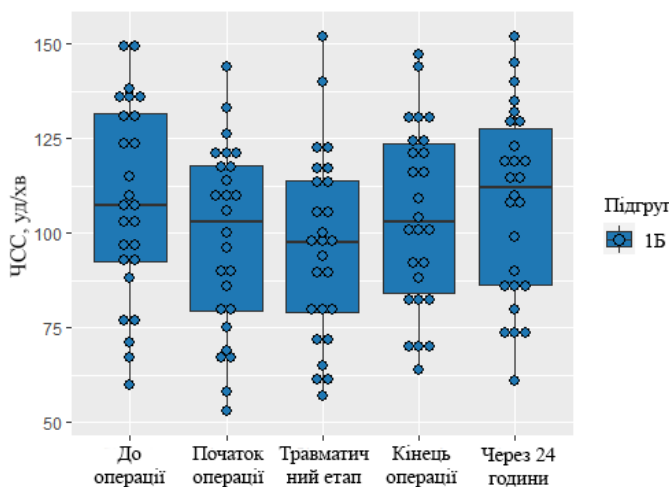


Рис. 5.1. Варіабельність ЧСС в підгрупі 1Б на тлі інгаляційної анестезії.

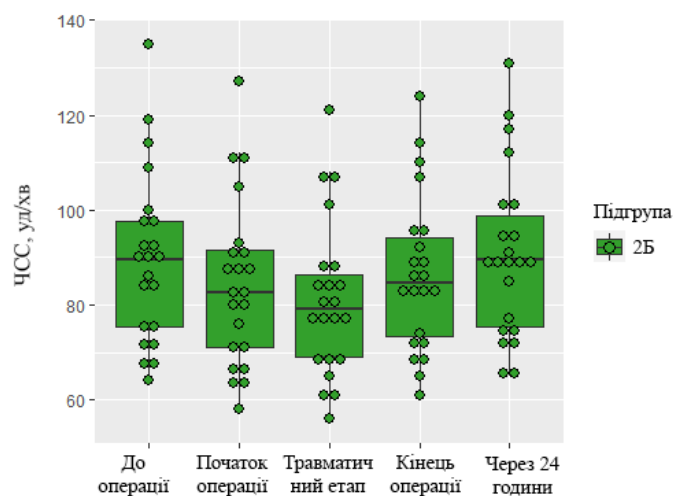


Рис. 5.2. Варіабельність ЧСС в підгрупі 2Б на тлі інгаляційної анестезії.

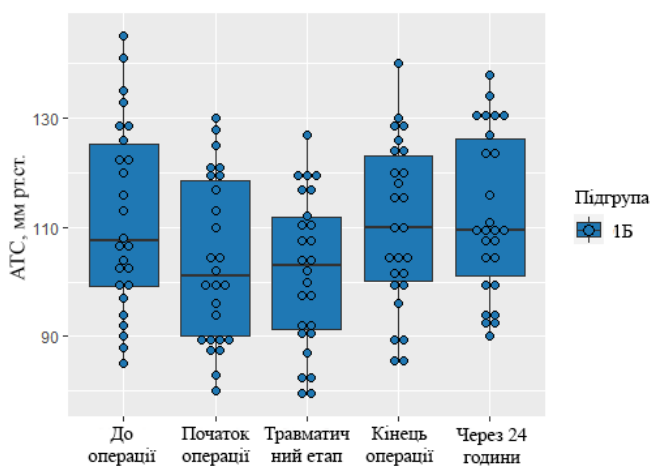


Рис. 5.3. Варіабельність АТС в підгрупі 1Б на тлі інгаляційної анестезії.

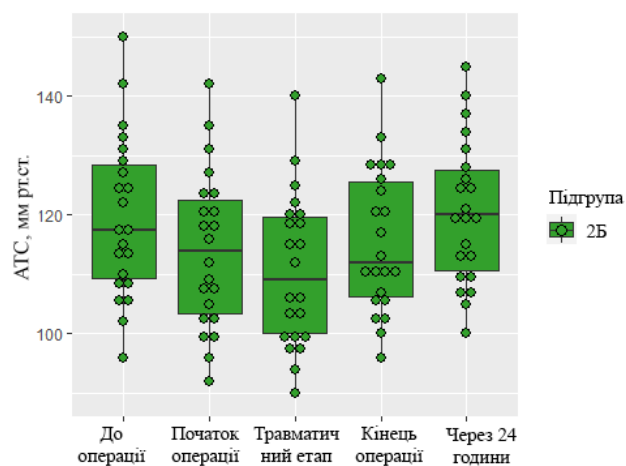


Рис. 5.4. Варіабельність АТС в підгрупі 2Б на тлі інгаляційної анестезії.

Аналогічний характер змін спостерігався у показниках УО, ХОК та ЗПСО. Різниця в показниках між групами на всіх етапах обстеження дітей очевидно була зумовлена особливостями організму при наявності онкологічного захворювання. Але суттєвого впливу севофлюрану на центральну гемодинаміку ми не спостерігали.

На підставі гемодинамічних показників ми розраховували РВС, який показував, наскільки діти реагували на оперативне лікування на тлі севофлюранової анестезії (рис. 5.5, 5.6).

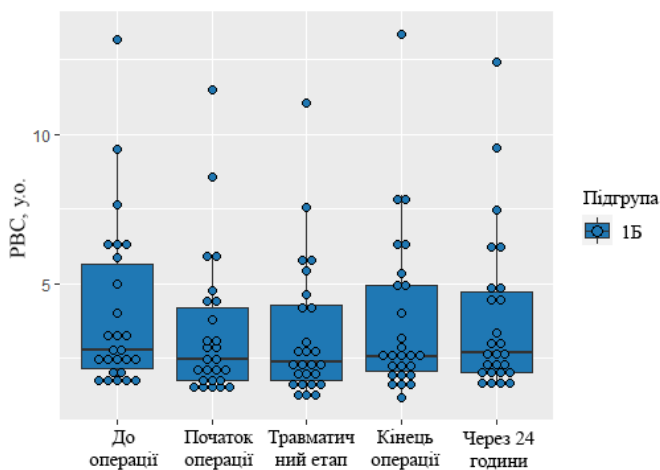


Рис. 5.5. Варіабельність РВС в підгрупі 1Б на тлі інгаляційної анестезії.

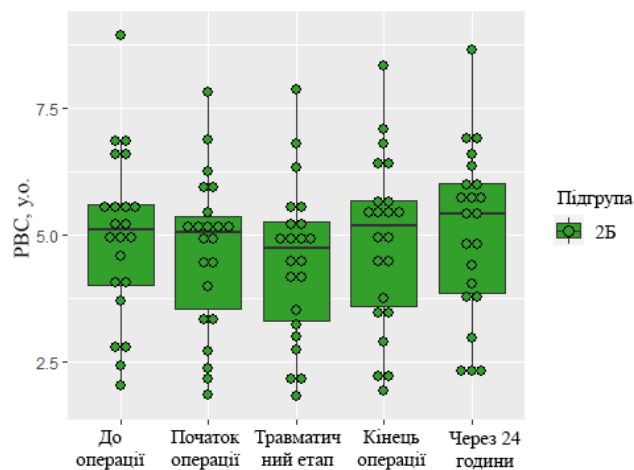


Рис. 5.6. Варіабельність РВС в підгрупі 1Б на тлі інгаляційної анестезії.

При оцінці динаміки РВС пацієнтів підгрупи з онкологічною патологією на тлі севофлюрану на другому етапі медіана показника склала 2,5 (1,8; 4,2) у.о., на третьому етапі – 2,4 (1,8; 4,3) у.о. Достовірно значуще зниження РВС на цьому етапі спостерігалось у 73,1 % пацієнтів цієї підгрупи ($p < 0,02$). В подальшому у 50,3 % пацієнтів РВС почав підвищуватися, і вже на четвертому етапі його медіана склала 2,6 (2,1; 5,0) у.о., а на п'ятому етапі – 2,7 (2,0; 4,7) у.о. Відмінності між етапами виявилися достовірно незначущими ($p = 0,42$).

При поетапному порівнянні РВС пацієнтів 2Б підгрупи на другому етапі спостереження медіана показника склала 5,0 (3,5; 5,4) у.о. У 77,3 % пацієнтів цієї групи спостерігалось достовірно значуще ($p = 0,001$) зниження РВС, який на третьому етапі дорівнював 4,7 (3,3; 5,3) у.о. На четвертому та п'ятому етапах у 95 % дітей ми спостерігали достовірно значуще його підвищення ($p = 0,009$) до 5,2 (3,6; 5,7) у.о. та 5,2 (3,8; 6,0) у.о. відповідно.

Ми провели обчислення коефіцієнта кореляції Спірмена між показниками САТ та ЧСС з РВС в групах онкологічних и травматологічних хворих, що показано на рис. 5.7 – 5.10. Взаємозв'язок між показниками вважався достовірно значущим тільки при $p < 0,05$.

5.4. Аналіз ВСР при інгаляційній анестезії

Оцінка рівня стресу та ступеня напруги регуляторних систем під час оперативного втручання та інгаляційної анестезії проводилася шляхом аналізу показників ВСР. Згідно з отриманими даними, тільки показник ТР у дітей з онкологічною патологією був вищим порівняно з 2-ю підгрупою (табл. 5.5).

Решта спектральних показників, які свідчили про напругу ВНС, не мали достовірної відмінності між групами хворих. Однак під час травматичного моменту операції практично у всіх дітей, що були під наглядом, ми фіксували активні зміни ВСР. У пацієнтів з онкологічними захворюваннями практично у всіх спектральних діапазонах ці зміни спостерігалися в меншому прояві, в порівнянні з 2Б підгрупою (табл. 5.5). Якщо у дітей з новоутвореннями динаміка досліджуваних частот та їх співвідношення не мали достовірних коливань, то при травматологічних операціях спостерігався досить виражений підйом у кількісних величинах ВСР.

Так, якщо у 81 % пацієнтів 2А підгрупи LF на першому етапі складала 742,0 (560,0; 950,0) мс^2 , то на другому вона зменшувалася до 712,5 (543,5; 870,8) мс^2 ($p=0,002$). Щодо третього етапу, то у 73 % дітей цієї підгрупи ми спостерігали значуще підвищення рівня цього показника до 729,5 (566,0; 921,0) мс^2 ($p=0,003$, рис. 5.11, 5.12).

При дослідженні LF пацієнтів, що були оперовані з приводу травматологічної патології, слід зазначити, що вже на другому етапі у 91 % пацієнтів цієї підгрупи спостерігалось достовірно значуще ($p<0,001$) підвищення рівня LF до 906,0 (776,2; 1110,0) мс^2 з подальшим його зниженням до початкового рівня ($<0,001$).

Аналогічна динаміка спостерігалася і з показником HF (рис. 5.13, 5.14).

Кореляційний аналіз величин потужності низькочастотної складової спектру LF та рівня стресу у онкологічних хворих показав, що зі збільшенням LF на третьому етапі рівень стресу у них трохи спадав ($r = -0,75$, $p<0,001$). Така закономірність відбувалася і у пацієнтів 2Б підгрупи. З підвищенням потужності у діапазоні низьких частот (LF) рівень стресу теж зменшувався, але повільніше ($r = -0,56$, $p<0,001$) (рис. 5.15, 5.16).

Показники ВСР на тлі інгаляційної анестезії

Показник ВСР	До оперативного втручання Me (25; 75)			Після оперативного втручання Me (25; 75)			Через 24 години після операції Me (25; 75)		
	2А підгрупа	2Б підгрупа	Р	2А підгрупа	2Б підгрупа	Р	2А підгрупа	2Б підгрупа	Р
TP, мс ²	1643,0 (1382,0; 2207,0)	1959,0 (1681,0; 2463,0)	0,04	1626,0 (1418,0; 2007,0)	2374,0 (1978,0; 2835,0)	0,001	1754,0 (1490,0; 2316,0)	2218 (1970; 2723)	0,015
VLF, мс ²	912,5 (773,0; 1132,0)	928,5 (764,2; 1175,8)	0,49	863,0 (728,0; 1044,2)	1071,5 (931,8; 1228,2)	0,008	902,5 (810,2; 1129,2)	964,0 (843,8; 1123,8)	0,33
LF, мс ²	742,0 (560,0; 950,0)	715,5 (591,2; 906,2)	0,56	712,5 (543,5; 870,8)	906,0 (776,2; 1110,0)	0,008	729,5 (566,0; 921,0)	727,5 (623,2; 863,0)	0,36
HF, мс ²	467,5 (371,0; 647,8)	457,0 (366,8; 579,8)	0,33	508,5 (434,2; 614,0)	642,0 (521,5; 696,5)	0,009	496,0 (396,5; 612,5)	473,5 (404,2; 597,8)	0,39
LF/HF	1,3 (0,8; 1,7)	0,9 (0,7; 1,5)	0,07	1,1 (0,8; 1,4)	1,3 (1,1; 1,7)	0,03	1,3 (0,9; 1,6)	1,2 (0,9; 1,7)	0,32
SDNN, мс	57,0 (42,3; 82,0)	52,0 (35,3; 66,8)	0,13	53,0 (36,3; 75,0)	80,5 (54,0; 92,0)	0,01	57,5 (38,0; 79,8)	66,5 (47,5; 81,0)	0,28
RMSSD, мс	51,5 (34,0; 80,0)	40,5 (29,0; 54,3)	0,07	45,0 (26,8; 73,5)	65,0 (46,8; 82,8)	0,04	41,5 (28,3; 70,0)	52,0 (41,3; 63,0)	0,20
pNN50, %	4,0 (3,0; 6,0)	5,0 (3,2; 6,7)	0,19	4,0 (2,0; 4,7)	4,0 (3,0; 5,7)	0,162	3,0 (2,0; 4,7)	3,5 (2,2; 5,0)	0,20

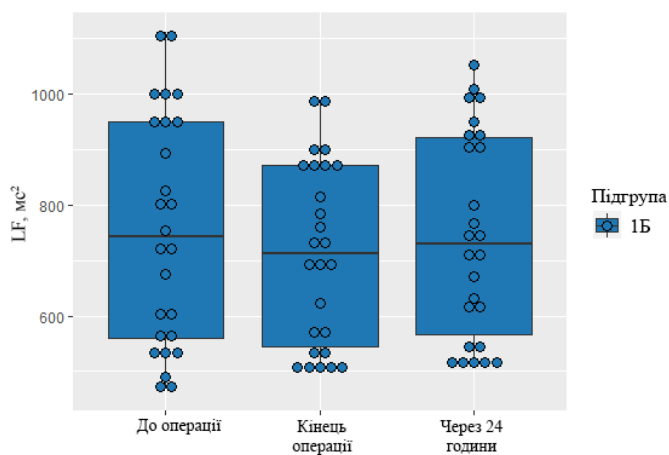


Рис. 5.11. Варіабельність потужності спектру LF в підгрупі 1Б на тлі інгаляційної анестезії.

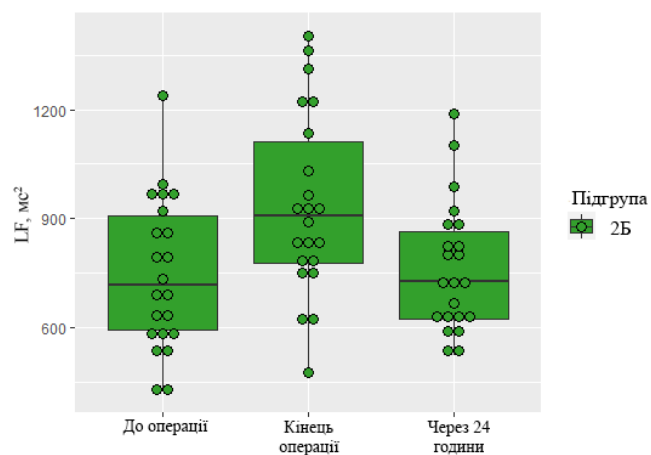


Рис. 5.12. Варіабельність потужності спектру LF в підгрупі 2Б на тлі інгаляційної анестезії.

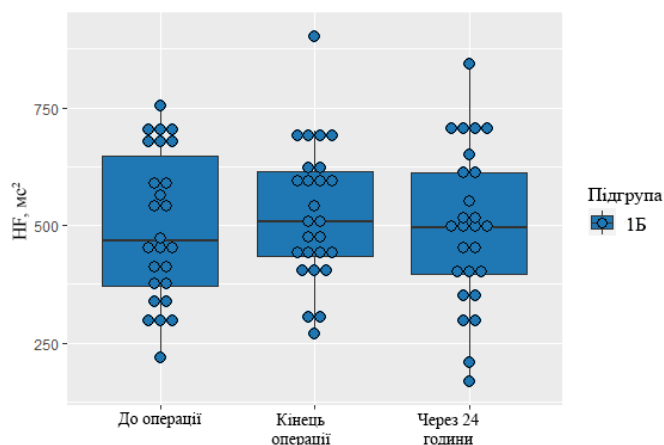


Рис. 5.13. Варіабельність потужності спектру HF в підгрупі 1Б на тлі інгаляційної анестезії.

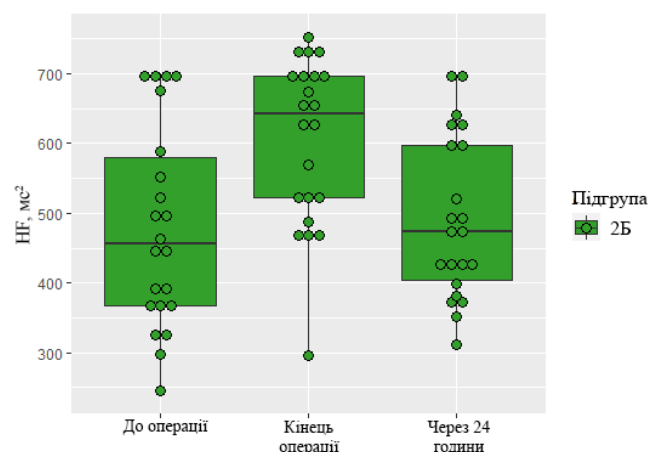


Рис. 5.14. Варіабельність потужності спектру HF в підгрупі 2Б на тлі інгаляційної анестезії.

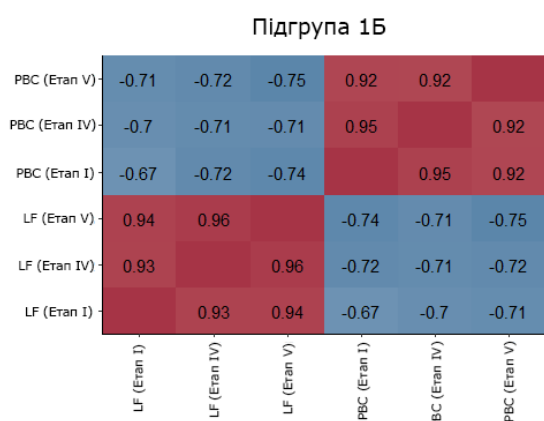


Рис. 5.15. Коефіцієнти кореляції Спірмена між LF та PBC у дітей 1Б підгрупи (показані лише достовірні зв'язки).

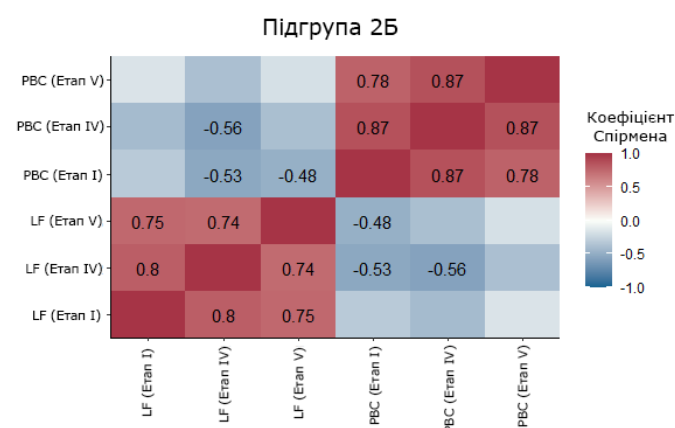


Рис. 5.16. Коефіцієнти кореляції Спірмена між LF та PBC у дітей 2Б підгрупи (показані лише достовірні зв'язки).

Аналіз співвідношень між потужністю у діапазоні високих частот (HF) та PBC у дітей з онкологією показав, що на вихідному рівні спостерігався негативний зв'язок середньої сили ($r = -0,55$, $p < 0,001$). В подальшому зі збільшенням HF ми спостерігали посилення зв'язку на четвертому та п'ятому етапі ($r = -0,62$, $p < 0,001$; $r = -0,60$, $p = 0,001$ відповідно). Потужність у діапазоні HF та PBC у травматологічних хворих не корелювали.

Значна відмінність ВСР між групами в інтраопераційному періоді дає змогу припустити, що реакція на стрес у дітей з онкологічною патологією була нижчою, що можна пояснити виснаженням компенсаторних механізмів на тлі захворювання. При травматологічних операціях можливий зв'язок між стресом та реакцією ВНС був обумовлений особливістю інгаляційної анестезії при травматологічних оперативних втручаннях.

5.5. Аналіз змін рівнів кортизолу, IL-6, TNF α та СРБ при інгаляційній анестезії

Динаміка рівнів цитокінів та СРБ за період оперативного втручання швидше за все визначатиме вплив гострого стресу на відновлення після нього та посилення вихідного запалення.

З метою вивчення здатності севофлюрану впливати на інтраопераційний стрес у дітей нами вивчені зміни рівнів циркулюючих цитокінів до та після анестезії у пацієнтів з онкологічною та травматологічною патологією. До того ж, оскільки зазвичай вважається, що анестетики послаблюють запальну реакцію, ми показали динаміку змін прозапальних цитокінів і СРБ після севофлюранової анестезії, особливо у дітей, які страждають на рак.

Стрес та відновлення після стресу істотно впливають на взаємодії між ЦНС, ендокринними шляхами та імунною системою [185]. Таким чином, підтвердження наявності стресової реакції в організмі дітей після хірургічного втручання є рівень кортизолу в крові (рис. 5.17).

Оцінюючи реакцію рівня кортизолу на хірургічний стрес, ми виявили значне його зростання наприкінці оперативного втручання, причому у дітей 2Б підгрупи

рівень цього гормону зростав більше і становив 492,0 (464,9; 648,1) нмоль/л в порівнянні з дітьми підгрупи 1Б (303,2 (299,9; 398,6) нмоль/л, $p < 0,001$). Робити висновок про те, що діти з пухлинами є більш стресостійкими, або що при травматологічній операції севофлюран має менший вплив на аналгетичний ефект, поки не представляється можливим через малий обсяг спостереження.

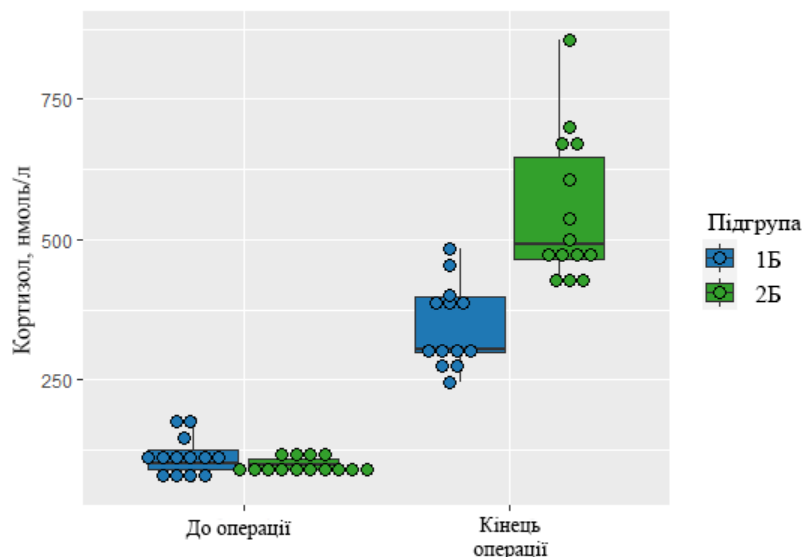


Рис. 5.17. Варіабельність рівня кортизолу на тлі інгаляційної анестезії.

Аналогічна динаміка спостерігалася і з прозапальними цитокинами. Вже на вихідному етапі були значні відмінності між групами 1Б та 2Б як у рівнях ІЛ-6 ($p < 0,001$), так і $\text{TNF}\alpha$ ($p < 0,001$), проте після севофлюранової анестезії обидва показники підвищувалися у двох групах одночасно ($p = 0,013$ та $p < 0,001$ відповідно між групами при порівнянні) (рис. 5.18, 5.19).

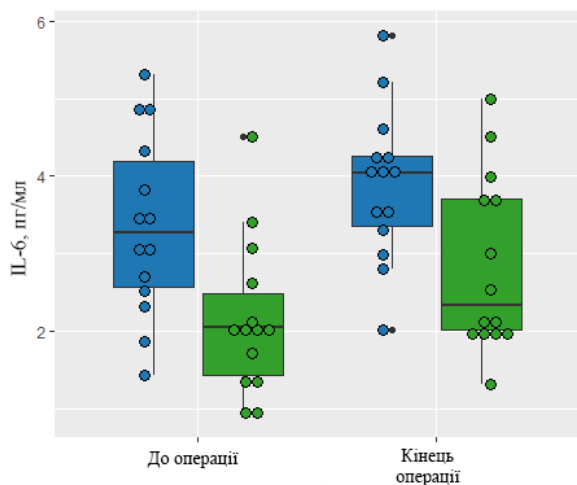


Рис. 5.18. Варіабельність рівня ІЛ-6 у дітей на тлі інгаляційної анестезії.

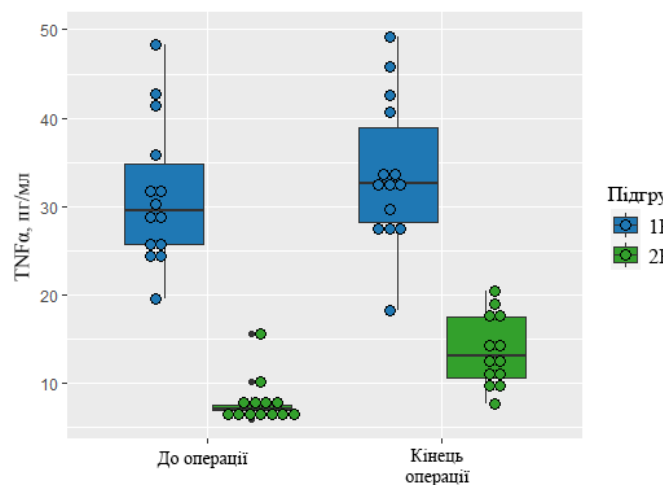


Рис. 5.19. Варіабельність рівня $\text{TNF}\alpha$ у дітей на тлі інгаляційної анестезії.

На рис. 5.20 показано, що рівень СРБ вже в передопераційному періоді був у 2 – 2,5 рази більшим у онкологічних хворих у порівнянні з групою порівняння ($p < 0,001$). Після операції його рівень додатково збільшився в 4 рази ($p < 0,001$) порівняно з вихідним етапом, незважаючи на протизапальні властивості севофлюрану.

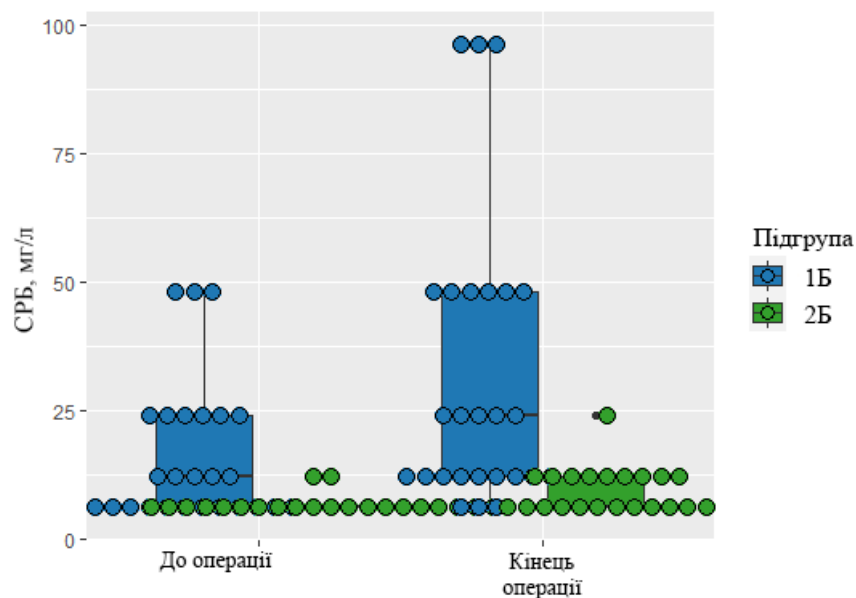


Рис. 5.20. Варіабельність рівня СРБ у дітей на тлі інгаляційної анестезії.

Слід зазначити, що ні у травматологічних, ні у онкологічних хворих рівень СРБ не корелював з РВС (рис. 5.21, 5.22). Тому підвищення СРБ, скоріше за все, було пов'язано з запальним процесом, а не зі стресом.

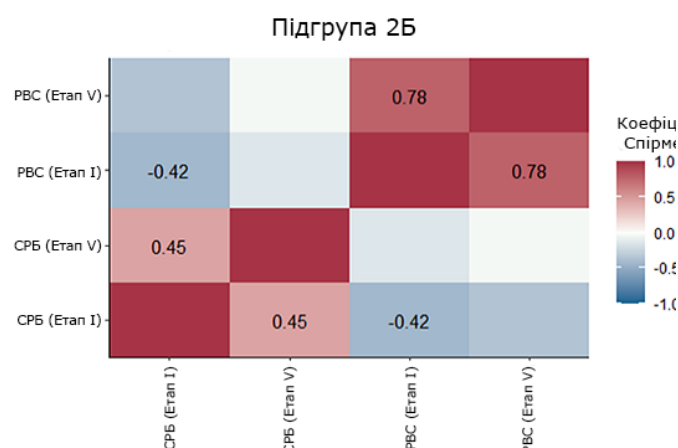
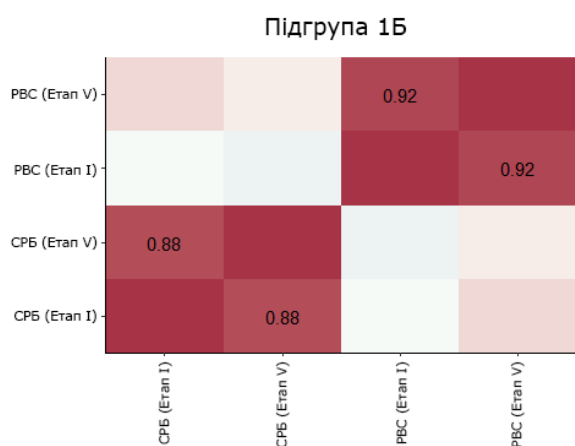


Рис. 5.21. Коefіцієнти кореляції Спірмена між СРБ та РВС у дітей 1Б підгрупи (показані лише достовірні зв'язки).

Рис. 5.22. Коefіцієнти кореляції Спірмена між СРБ та РВС у дітей 1Б підгрупи (показані лише достовірні зв'язки).

Висновок за розділом.

Таким чином, при інгаляційній анестезії севофлюраном профіль реакції на стрес у дітей з онкологічною патологією відрізнявся від такого у пацієнтів із травмами: підвищенням ЧСС, більш вираженим зниженням САТ, посиленням викидом прозапальних цитокінів. Динаміка змін ІЛ-6 корелює з показником СРБ, однак ступінь приросту цього цитокіну була відносно меншою порівняно з травматологічними хворими за рахунок його високого вихідного рівня.

На тлі застосування севофлюрану стресовий підйом у кількісних величинах ВСР спостерігався у всіх дітей, що обстежувались, що може бути обумовлене особливістю інгаляційної анестезії. Сучасні схеми анестезії покращили умови її проведення у педіатричних онкологічних пацієнтів, але для більш ретельної оцінки пригнічуваного ступеня стресової реакції потрібні додаткові спостереження.

Майбутні дослідження необхідні, щоб зрозуміти, як оптимізувати модуляцію стресових реакцій та знайти точні маркери для її оптимізації.

За результатами дослідження представлених в даному розділі оприлюднені наступні роботи:

1. Снісарь В.І., Миронов Д.В. Порівняльне дослідження знеболювальної та антистресової дії інгаляційної анестезії у дітей з онкологічною та травматологічною патологією при хірургічному лікуванні. *Здоров'я дитини*, 2023. № 18(2). С. 49-56.

2. Снісарь В.І., Миронов Д.В. Особливості гемодинаміки у дітей з онкологічною патологією під час інгаляційної анестезії. *Матеріали конгресу анестезіологів України. Біль, знеболення та інтенсивна терапія*, 2022. № 3(100). С. 54.

РОЗДІЛ 6

АНТИСТРЕСОВА ДІЯ ВНУТРІШНЬОВЕННОЇ ТА ІНГАЛЯЦІЙНОЇ АНЕСТЕЗІЇ У ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНОЮ ТА ТРАВМАТОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ

6.1. Актуальність

Мультимодальна аналгезія та анестезія із застосуванням поєднання різних агентів, таких як анальгетики, інгаляційні та внутрішньовенні анестетики, міорелаксанти, дозволяє досягти адекватного знеболювання при мінімумі побічних ефектів [186, 187]. Однак визначення ідеального анестетика, який був би універсальним для всіх хірургічних втручань, є непростим завданням для анестезіологів. Вибір головного компонента для загальної анестезії повинен ґрунтуватися на обстеженні пацієнтів, статі, віці, статусу ASA, а також на різновиді патології та виду оперативного втручання [188].

Діти, хворі на рак, піддаються безлічі операцій та процедур, що потребують анестезії. Невід'ємним елементом безпечного плану анестезії є врахування прямих пухлинних ефектів [131]. Локалізація пухлинного процесу, особливості організму дитини, що страждає на рак, його реакція на стресову ситуацію вимагають від анестезіолога уважного підходу до вибору анестетика та врахування всіх можливих ускладнень під час проведення анестезії [189].

Багато дослідників порівнювали ефекти різних анальгетиків та анестетиків, особливо севофлюрану та пропофолу, їх вплив на біль, їхню здатність запобігти або зменшити інтраопераційний стрес, а також післяопераційне відновлення та профіль побічних ускладнень після різних оперативних втручань [190-193]. Однак не було проведено порівняльного вивчення севофлюрану та пропофолу при хірургічному лікуванні онкологічних захворювань у дітей.

Значне зниження компенсаторних можливостей організму дитини, якій планується хірургічне лікування, вимагає ретельного планування методу анестезії з урахуванням локалізації пухлинного процесу. Загальна анестезія не повинна

завдавати додаткової шкоди дитині, тобто не містити фармакологічних препаратів з токсичними властивостями, а методики проведення анестезії повинні застосовуватися за суворими показаннями та виконуватися технічно бездоганно [194].

В теперішній час визнано, що загальна анестезія на основі інгаляційних або внутрішньовенних анестетиків не може вважатися адекватною для надійної блокади ноцицептивних імпульсів із зони оперативного втручання і повністю не запобігає реакції на хірургічні стресори [195, 196]. Тому, ґрунтуючись на цих даних, ми провели клінічне контрольоване дослідження з метою порівняння знеболювальної та антистресової дії інгаляційної та внутрішньовенної анестезії у дітей під час хірургічного лікування пухлин. Говорячи про «ідеальні» засоби для інгаляційної та внутрішньовенної анестезії у дітей, можна сказати, що найбільш близькими до таких є севофлюран і пропофол, які застосовуються для індукції анестезії, її підтримки та відновлення. Для оцінки адекватності проведеної анестезії ми використовували стандартні рекомендовані методи, які дозволяють швидко визначити недостатність анагетичного ефекту, що може призвести до важких інтра- та післяопераційних ускладнень.

Для визначення особливостей перебігу інгаляційної та внутрішньовенної анестезії у дітей з онкологічними захворюваннями необхідно було порівняти їх із пацієнтами, захворювання яких не викликало хронічних системних реакцій організму та не вимагало частих діагностичних процедур та анестезій. У цю групу увійшли діти з травматологічною патологією, без супутніх захворювань.

6.2. Аналіз змін показників загального аналізу крові при ТВА та інгаляційній анестезії у дітей обох досліджуваних груп

У таблиці 6.1 наведено результати клінічного аналізу крові, зміни якого не мали достовірних відмінностей між обстежуваними групами та видами анестезії. На операційний стрес реагував лише рівень глюкози при травматологічних операціях при пропофоловій анестезії, який знижувався на 16,0 % ($p=0,002$), що може вказувати на збільшення надмірної напруги в організмі цих дітей.

6.3. Аналіз інтраопераційних показників гемодинаміки при ТВА та інгаляційній анестезії у дітей обох досліджуваних груп

Стресорний ефект операції проявляється в першу чергу гемодинамічними змінами, а також рядом гормональних та цитокінових реакцій внаслідок гіпоталамічної стимуляції симпатичної нервової системи. Зростання симпатичної активності викликає загальноновизнані серцево-судинні ефекти тахікардії та гіпертензії.

Однак необхідно враховувати і фармакодинамічні ефекти севофлюрану та пропофолу. Так, зміни ЧСС мали однакову спрямованість в усіх групах, і на другому та третьому етапах операції вона знижувалася від вихідної практично в усіх пацієнтів, що спостерігалися. Найбільше зниження спостерігалось у 1А групі: у 95,6 % дітей до 78,0 уд/хв на другому етапі спостереження ($p < 0,001$) (рис. 6.1, 6.2). При травматологічних операціях на жодному етапі не спостерігалось достовірних відмінностей між показником ЧСС в залежності від виду анестезії. Серед дітей з онкологією, навпаки, при ТВА ЧСС була достовірно нижчою, ніж при інгаляційній анестезії ($p < 0,001$ на всіх етапах). При ТВА вже на другому етапі у 95,6 % дітей спостерігалось зниження ЧСС на 15 % від вихідної ($p=0,002$). При інгаляційній анестезії ЧСС зменшувалася тільки на 6 % ($p=0,002$).

САТ, як один з головних показників загальної гемодинаміки хворих, при внутрішньовенній та інгаляційній анестезії знижувався практично у всіх пацієнтів обох груп. Однак на тлі пропофолу ми простежували більш виражене його зменшення при травматологічних операціях порівняно з онкологічними (рис.6.3).

При севофлюрановій анестезії це було навпаки. САТ у дітей 1Б підгрупи достовірно знижувався на тлі інгаляційної анестезії, порівняно з 2Б групою ($p < 0,001$ на всіх етапах) (рис.6.4).

Так, на першому етапі в 1А підгрупі медіана показника дорівнювала 94,0 (85,50; 102,3) мм рт.ст., а в 1Б підгрупі – 83,0 (72,9; 96,7) мм рт.ст. ($p=0,011$). Але вже на другому етапі на тлі ТВА САТ знижувався на 13,8 % від вихідного ($p=0,099$), в той час як на тлі севофлюрана – всього на 9 % ($p=0,009$).

Динаміка змін показників клінічного аналізу крові у дітей залежно від патології та варіанту анестезії, Me (25; 75)

Етап Показник \ підгрупа	До операції		Після операції		До операції		Після операції	
	1А	1Б	1А	1Б	2А	2Б	2А	2Б
Гемоглобін, г/л	127,0 (117,5; 143,5)	129,5 (119,2; 139,2)	121,0 (107,5; 134,5)	121,0 (109,2; 129,5)	127,0 (118,0; 136,5)	134,0 (123,2; 139,0)	126,0 (116,0; 135,5)	130,0 (122,2; 135,5)
p	0,42		0,60		0,11		0,21	
Еритроцити, ×10 ¹² /л	4,0 (3,8; 4,4)	4,2 (3,8; 4,6)	3,9 (3,7; 4,1)	3,9 (3,6; 4,2)	3,9 (3,6; 4,2)	4,2 (3,8; 4,7)	3,7 (3,5; 4,0)	3,9 (3,5; 4,2)
p	0,28		0,42		0,05		0,10	
Лейкоцити, ×10 ⁹ /л	12,0 (9,4; 14,2)	12,5 (9,0; 15,3)	9,6 (8,0; 14,0)	10,4 (9,0; 14,7)	8,2 (6,2; 10,1)	6,8 (5,7; 9,4)	7,6 (5,7; 8,6)	8,0 (6,0; 11,2)
p	0,46		0,34		0,29		0,19	
Лімфоцити, %	28,0 (24,5; 33,0)	30,0 (21,2; 37,7)	28,0 (23,0; 33,5)	27,5 (20,0; 37,2)	32,0 (25,0; 38,5)	39,0 (29,7; 45,7)	28,0 (23,0; 33,5)	36,5 (30,0; 42,7)
p	0,26		0,67		0,02		0,002	
Паличко- ядерні, %	6,0 (4,0; 9,0)	9,5 (5,2; 12,7)	5,0 (4,5; 7,5)	8,0 (5,0; 12,5)	8,0 (5,0; 9,5)	7,0 (5,0; 9,0)	7,0 (6,0; 9,0)	8,0 (6,0; 10,0)
p	0,03		0,006		0,27		0,20	
Тромбо- цити, ×10 ⁹ /л	244,0 (189,5; 296,0)	271,5 (212,0; 319,2)	215,0 (174,5; 261,0)	212,0 (194,0; 272,5)	232,0 (184,0; 268,5)	223,5 (190,8; 290,2)	215,0 (172,0; 258,5)	220,5 (180,5; 254,0)
p	0,12		0,36		0,45		0,44	
ШОЕ, мм/год	15,0 (11,5; 18,5)	14,0 (9,2; 17,7)	18,0 (15,5; 21,5)	14,0 (10,0; 19,7)	9,0 (6,5; 12,0)	7,0 (4,2; 8,0)	10,0 (8,0; 12,5)	8,0 (6,0; 9,7)
p	0,18		0,01		0,005		0,006	
Глюкоза, ммоль/л	4,2 (3,8; 5,2)	4,2 (3,7; 5,2)	4,0 (3,5; 4,9)	4,0 (3,5; 4,7)	5,0 (4,3; 5,8)	4,2 (3,7; 4,8)	4,2 (3,7; 4,8)	4,9 (4,5; 5,2)
p	0,5		0,35		0,002		0,01	

Примітка: p – достовірність відмінності між групами.

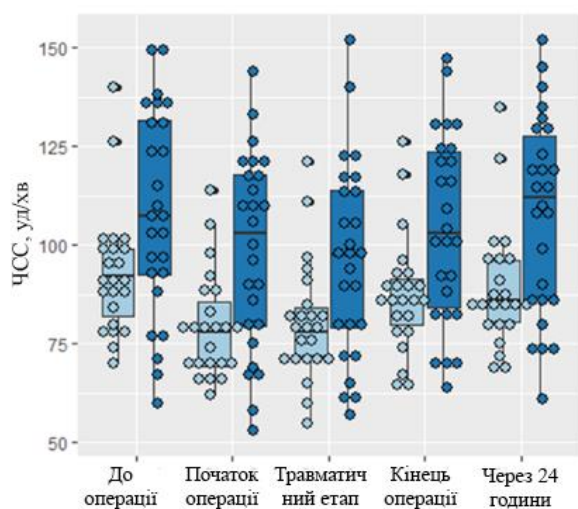


Рис.6.1. Динаміка ЧСС у дітей з онкологією залежно від виду анестезії.

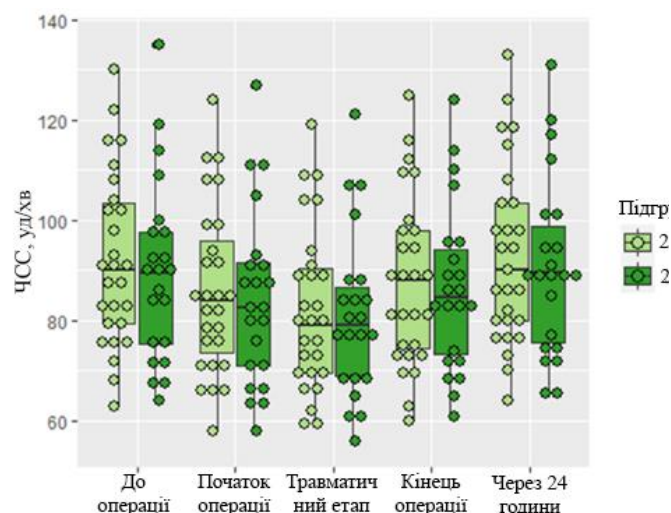


Рис.6.2. Динаміка ЧСС у дітей з травмами залежно від виду анестезії.

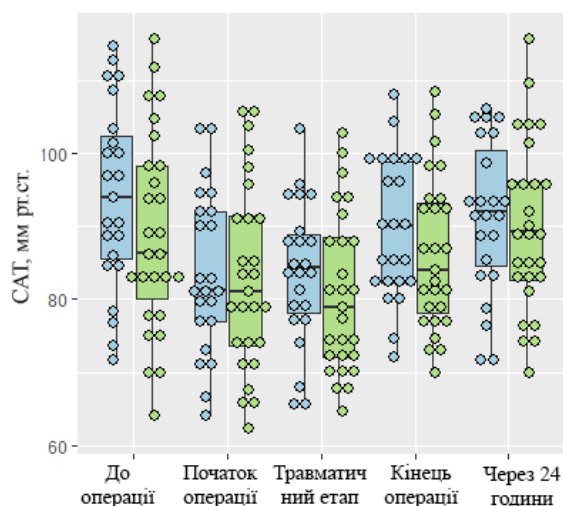


Рис. 6.3. Варіабельність САТ при ТВА залежно від патології.

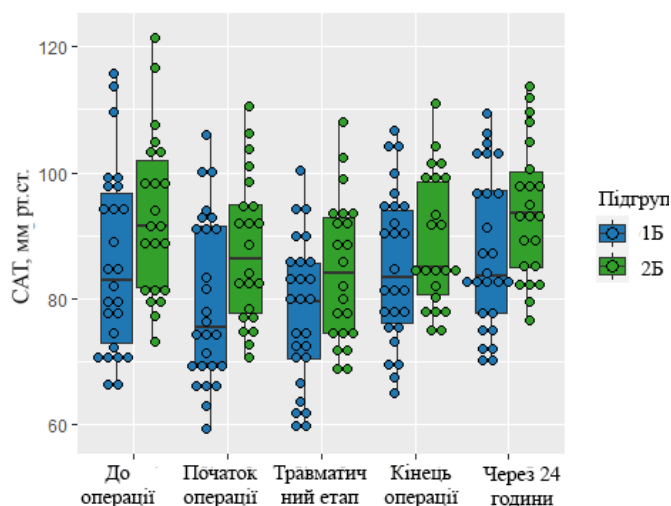


Рис. 6.4. Варіабельність САТ при інгаляційній анестезії залежно від патології.

При порівняльному аналізі динаміки ХОК при пропофоловій та севофлюрановій анестезії було виявлено, що при ТВА на I, III, IV та V етапах ХОК достовірно не змінювався між групами між ($p > 0,05$). Тільки на другому етапі оперативного лікування дітей з онкологічними патологіями при ТВА ХОК знижувався на 15,5 % від вихідного ($p = 0,005$), до 5,1 (4,7; 5,5) л/хв, а у групі

травматологічних хворих медіана цього показника достовірно не відрізнялася від вихідного значення ($p=0,138$) та становила 5,8 (4,9; 7,4) л/хв ($p=0,039$ між групами). При інгаляційній анестезії на всіх етапах оперативного лікування ХОК був достовірно вищим у дітей з онкологією в порівнянні з травматологічними пацієнтами (рис. 6.5, 6.6).

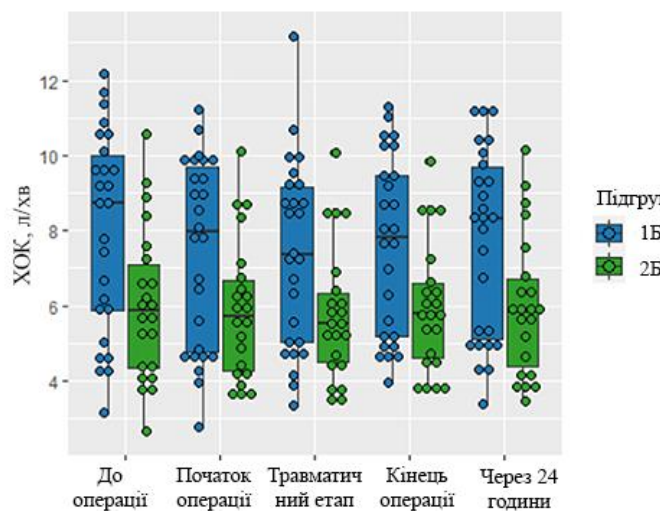
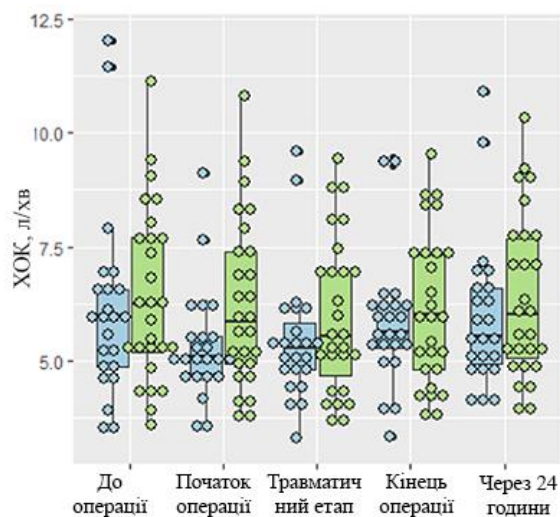


Рис.6.5. Варіабельність ХОК при ТВА залежно від патології.

Рис.6.6. Варіабельність ХОК при інгаляційній анестезії залежно від патології.

Якщо розглядати стрес як фізичну реакцію організму дітей на оперативне втручання і вплив внутрішньовенної та інгаляційної анестезії на його прояви, то слід відмітити, що на тлі ТВА у дітей 1-ої групи ця реакція була більш вираженою в порівнянні з інгаляційною анестезією (рис. 6.7). У дітей 2-ої групи варіабельність РВС була меншою, в порівнянні з дітьми 1-ої групи, особливо на тлі пропофолу, за рахунок низького вихідного рівня (рис.6.8).

До того ж слід відзначити, що у дітей 1А підгрупи показник РВС при пропофоловій анестезії зменшувався на 27,9 % на другому етапі ($p<0,001$). При інгаляційній анестезії (1Б підгрупа) зменшення РВС спостерігалось на 17,9 % ($p=0.421$).

Таким чином, як було передбачено вище, при визначенні показника РВС нас більше цікавила його динаміка в порівнянні різних видів хірургічних втручань, де

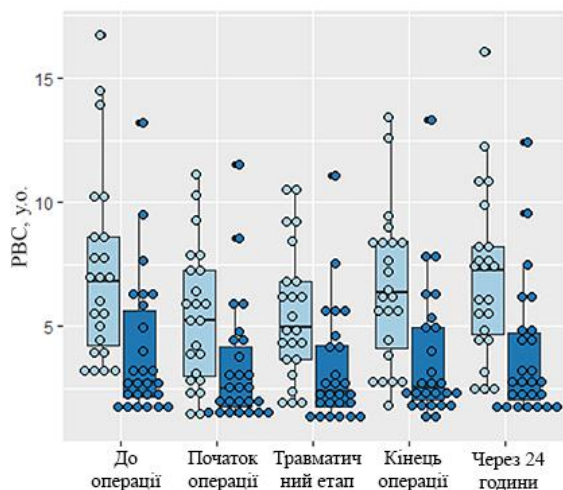


Рис.6.7. Варіабельність РВС у дітей 1-ої групи залежно від виду анестезії.

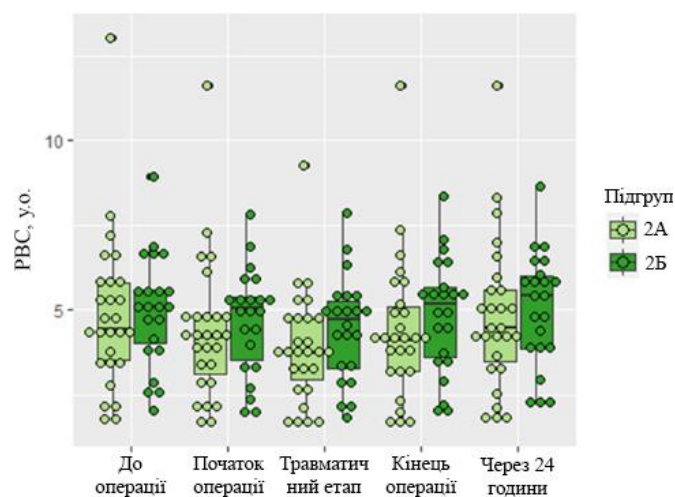


Рис.6.8. Варіабельність РВС у дітей 2-ої групи залежно від виду анестезії.

використовувались інгаляційні та внутрішньовенні методики анестезії. Коментуючи отримані показники РВС, слід зазначити, що при онкологічних операціях при застосуванні інгаляційної анестезії стресова реакція у дітей була достовірно менш вираженою, але на тлі пропофолової анестезії її зменшення було більш вираженим на другому та третьому етапах спостереження.

6.4. Аналіз ВСР при ТВА та інгаляційній анестезії у дітей обох досліджуваних груп

Одним із завдань у виявленні стресової реакції у дітей з онкологічною патологією в умовах оперативного лікування при внутрішньовенній та інгаляційній анестезії була оцінка активності ВНС з використанням показників ВСР (табл. 6.2). Комплексно оцінюючи ВСР, можна сказати, що сумарна активність регуляторних механізмів за показником TP була однаковою в усіх обстежених пацієнтів. Однак на тлі інгаляційної анестезії його активність зростала на 32 % ($p=0,599$) в порівнянні з 16 % ($p=0,992$) при внутрішньовенній анестезії ($p=0,259$ між групами). Можна припустити, що це відбувалося за рахунок впливу севофлюрану на симпатичну нервову систему та кардіомоторну дію. Таку ж динаміку ми спостерігали і у дітей 1B підгрупи на тлі севофлюрану, де активність показників спектру VLF та LF збільшувалась на 13 % та 21 % відповідно (табл. 6.2).

**Показники ВСР у обстежених хворих з онкологічною патологією на тлі
внутрішньовенної та інгаляційної анестезії, Me (25; 75)**

Показник	До оперативного втручання		Після оперативного втручання		Через 24 години після операції	
	1А підгрупа	1Б підгрупа	1А підгрупа	1Б підгрупа	1А підгрупа	1Б підгрупа
TP, мс ²	1643,0 (1382,0; 2207,0)	1959,0 (1681,0; 2463,0)	1626,0 (1418,0; 2007,0)	2374,0 (1978,0; 2835,0)	1754,0 (1490,0; 2316,0)	2218,0 (1970,0; 2723,0)
p	0,04		0,001		0,01	
VLF, мс ²	912,5 (773,0; 1132,0)	928,5 (764,2; 1175,8)	863,0 (728,0; 1044,2)	1071,5 (931,8; 1228,2)	902,5 (810,2; 1129,2)	964,0 (843,8; 1123,8)
p	0,49		0,008		0,33	
LF, мс ²	742,0 (560,0; 950,0)	715,5 (591,2; 906,2)	712,5 (543,5; 870,8)	906,0 (776,2; 1110,0)	729,5 (566,0; 921,0)	727,5 (623,2; 863,0)
p	0,56		0,008		0,36	
HF, мс ²	467,5 (371,0; 647,8)	457,0 (366,8; 579,8)	508,5 (434,2; 614,0)	642,0 (521,5; 696,5)	496,0 (396,5; 612,5)	473,5 (404,2; 597,8)
p	0,33		0,009		0,39	
LF/HF	1,3 (0,8; 1,7)	0,9 (0,7; 1,5)	1,1 (0,8; 1,4)	1,3 (1,1; 1,7)	1,3 (0,9; 1,6)	1,2 (0,9; 1,7)
p	0,07		0,03		0,32	
SDNN, мс	57,0 (42,3; 82,0)	52,0 (35,3; 66,8)	53,0 (36,3; 75,0)	80,5 (54,0; 92,0)	57,5 (38,0; 79,8)	66,5 (47,5; 81,0)
p	0,132		0,011		0,288	

Показник	До оперативного втручання		Після оперативного втручання		Через 24 години після операції	
	1А підгрупа	1Б підгрупа	1А підгрупа	1Б підгрупа	1А підгрупа	1Б підгрупа
RMSSD, мс	51,5 (34,0; 80,0)	40,5 (29,0; 54,3)	45,0 (26,8; 73,5)	65,0 (46,8; 82,8)	41,5 (28,3; 70,0)	52,0 (41,3; 63,0)
p	0,07		0,04		0,20	
pNN50, %	4,0 (3,0; 6,0)	5,0 (3,2; 6,7)	4,0 (2,0; 4,7)	4,0 (3,0; 5,7)	3,0 (2,0; 4,7)	3,5 (2,2; 5,0)
p	0,19		0,16		0,20	

Примітка: p – достовірність відмінності між групами.

При аналізі потужності спектру високих частот (HF), що вказує на ступінь гальмування активності автономного контуру регуляції, за який відповідальний парасимпатичний відділ, ми не виявили достовірних змін у 1А підгрупі, на відміну у дітей, яким проводилася інгаляційна анестезія. При інгаляційній анестезії показник HF зростав до 642,0 (521,5; 696,5) мс² порівняно з підгрупою, де проводилась ТВА, у якій він зберігався на рівні 508,5 (414,5; 587,0) мс² (p<0,001).

6.5. Аналіз змін показників кортизолу, ІЛ-6, TNF α та СРБ при ТВА та інгаляційній анестезії у дітей досліджуваних груп

У підрозділі 6.3 ми визначали, що розрахунок PBC є актуальним практичним показником в анестезіології, що дозволить об'єктивно оцінювати адекватність аналгезії у дітей. Функціональний стан організму та PBC можна розраховувати методом Ю.Р. Шейх-Заде [177], який є простим і доступним та який можна застосувати в педіатричній практиці. Він буде доповнювати інші показники, які більш достовірніше будуть вказувати на стресову реакцію в організмі дитини.

Основною особливістю ендокринологічної реакції на стрес є виділення «гормонів стресу». Ступінь реакції на хірургічний стрес і захист певного виду анестезії, що застосовується, можна визначити шляхом вимірювання змісту кортизолу в сироватці крові. Дослідження Koichi Yuki зі співавт. продемонстрували, що рівень кортизолу в плазмі у дітей під час операції значно підвищувався і повертався до вихідного значення у дуже ранньому післяопераційному періоді [197]. Загалом, у педіатричній популяції рівень кортизолу, як правило, був набагато вищим під час операції, але в ранньому післяопераційному періоді швидко повертався до вихідного рівня, тоді як у дорослих він залишався підвищеним [198].

У наших дослідженнях ми також відзначали 4-5-кратний підйом рівня цього гормону в усіх обстежених дітей. У пацієнтів з раком на другому етапі спостереження на тлі ТВА медіана показника кортизолу зростала до 286,8 (244,9; 374,5) нмоль/л, в той час, як в підгрупі інгаляційної анестезії вона була значно ($p=0,04$) вищою та становила 303,2 (299,9; 398,6) нмоль/л (рис. 6.9).

При травматологічних операціях на другому етапі дослідження у 30 % дітей рівень кортизолу був ще вищим, ніж при онкологічних (рис. 6.10). При цьому медіана показника при севофлюрановій анестезії збільшувалася до 492,0 (464,9; 648,1) нмоль/л. Це на 16,2 % ($p=0,003$) перевищувало середнє значення в підгрупі ТВА, в якій воно складало 412,5 (378,9; 475,8) нмоль/л.

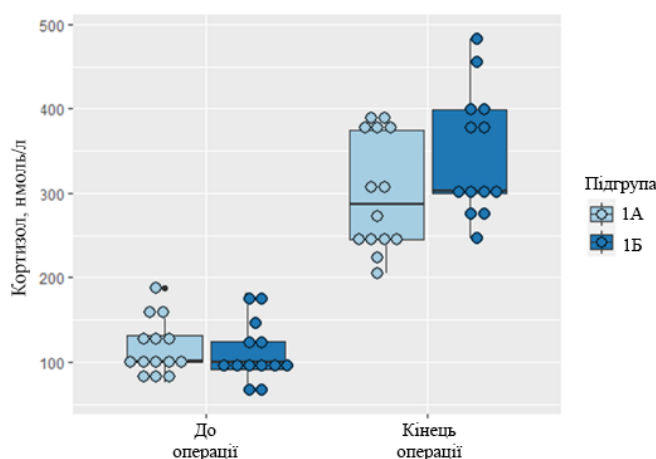


Рис. 6.9. Варіабельність рівня кортизолу у дітей з онкологією залежно від виду анестезії.

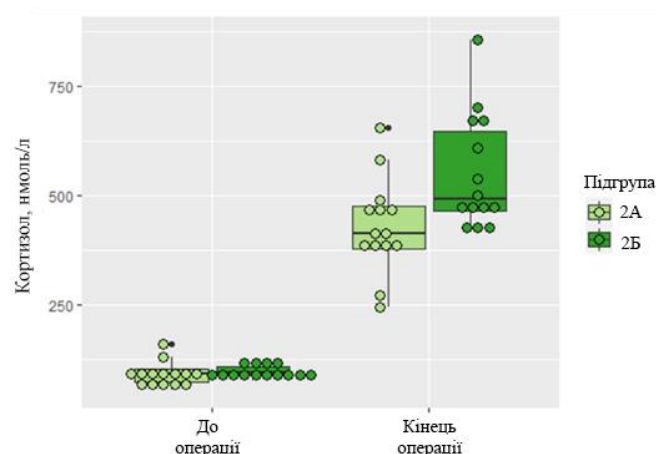


Рис. 6.10. Варіабельність рівня кортизолу у дітей з травмами залежно від виду анестезії.

Таким чином, у дітей, які оперувалися з приводу онкологічної патології, на тлі ТВА збільшення рівня кортизолу було менш вираженим в порівнянні з інгаляційним методом. Ця тенденція була навіть більш помітною серед дітей з травмами.

У літературі велика увага приділяється впливу стресу на імунну функцію організму, проте інформації щодо впливу гострого (транзиторного) стресу на медіатори запалення та цитокіни у дітей наразі недостатньо [199]. У таблиці 6.3 наведені дані змін IL-6, TNF α та СРБ у обстежених хворих залежно від патології та виду анестезії.

Таблиця 6.3.

Динаміка змін IL6, TNF α та СРБ у дітей залежно від патології та варіанту анестезії, Me (25; 75)

Етап	До операції		Після операції		До операції		Після операції	
	1А	1Б	1А	1Б	2А	2Б	2А	2Б
Показник \ підгрупа								
Рівень IL-6, пг/мл	2,7 (2,4; 3,1)	3,3 (2,6; 4,2)	3,0 (2,4; 3,6)	4,0 (3,4; 4,3)	2,0 (1,5; 2,8)	2,1 (1,4; 2,5)	2,6 (1,5; 3,0)	2,3 (2,0; 3,7)
p	0,08		0,01		0,57		0,9	
Рівень TNF α , пг/мл	19,7 (15,8; 21,5)	29,6 (25,7; 34,8)	19,7 (15,8; 21,5)	32,6 (28,2; 38,9)	7,5 (6,9; 10,1)	7,1 (6,9; 7,5)	13,0 (10,1; 18,7)	13,0 (10,5; 17,5)
p	<0,001		<0,00		0,12		0,61	
СРБ, мг/л	12,0 (6,0; 24,0)	12,0 (6,0; 24,0)	24,0 (12,0; 48,0)	24,0 (12,0; 48,0)	6,0 (6,0; 6,0)	6,0 (6,0; 6,0)	6,0 (6,0; 12,0)	6,0 (6,0; 12,0)
p	0,63		0,35		0,28		0,40	

Примітка: p – достовірність відмінності між групами.

При порівнянні IL-6 у пацієнтів з онкологічною патологією на тлі пропофолу ми не спостерігали його різкого зростання (рис. 6.11, 6.12). Так, на першому етапі медіана цього показника склала 2,7 (2,4; 3,1) пг/мл, а в кінці операції рівень IL-6 підвищився всього на 10 % і склав 3,0 (2,4; 3,6) пг/мл. При цьому тільки у 71,4 % пацієнтів цієї підгрупи це збільшення було достовірно значущим (p=0,02).

Серед пацієнтів 1Б підгрупи підвищення ІЛ-6, в порівнянні з вихідним етапом, було на 9 % більш вираженим, ніж в 1А підгрупі. Так, на першому етапі медіана показника склала 3,3 (2,6; 4,2) пг/мл, а наприкінці операції – 4,0 (3,4; 4,3) пг/мл. Майже у 88,5 % пацієнтів цієї підгрупи ми помічали достовірне підвищення рівня ІЛ-6 ($p=0,033$).

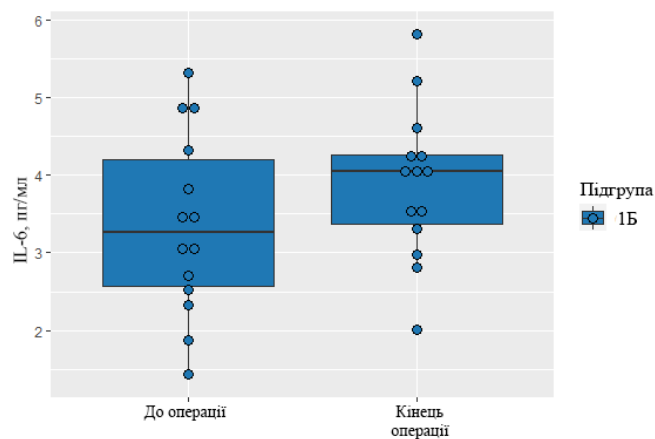
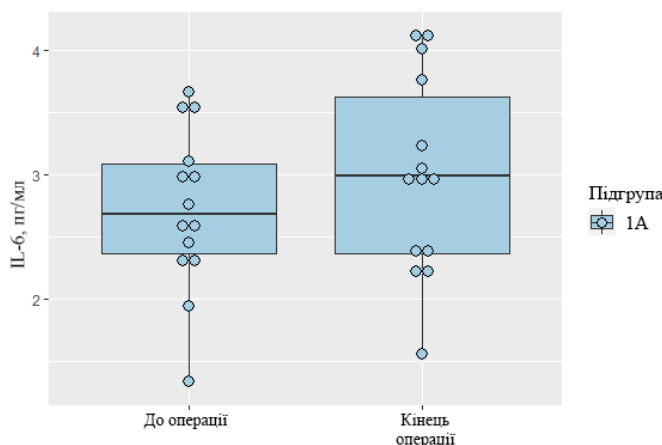


Рис. 6.11. Варіабельність ІЛ-6 у дітей з онкологією на тлі ТВА. Рис. 6.12. Варіабельність ІЛ-6 у дітей з онкологією на тлі інгаляційної анестезії.

У пацієнтів травматологічної групи, що оперувалися під ТВА, на першому етапі медіана показника ІЛ-6 складала 2,0 (1,5; 2,8) пг/мл, а на другому – 2,6 (1,5; 3,0) пг/мл. Підвищення рівня ІЛ-6 спостерігалось у 53,3 % пацієнтів цієї групи ($p = 0,339$ (табл. 6.2)). Ми не відслідковували і значного збільшення ІЛ-6 у дітей 2Б підгрупи, але у 86,4 % пацієнтів цієї підгрупи було достовірне підвищення рівня цього інтерлейкіну на 12,6 % в порівнянні з вихідним етапом ($p=0,006$). В групі дітей з травматологічною патологією при інгаляційній анестезії севофлюраном на першому етапі медіана показника ІЛ-6 склала 2,1 (1,4; 2,5) пг/мл, а наприкінці оперативного втручання – 2,3 (2,0; 3,7) пг/мл.

Хірургічна травма та анестезія викликають транзиторну імуносупресію, що може підвищувати сприйнятливість до інфекцій у післяопераційному періоді [200]. Описано післяопераційне підвищення ІЛ-6 у сироватці крові, яке пропорційне величині хірургічного стресу [201]. Але якщо рівень сироваткового ІЛ-6 не досягає 20 пг/мл, то таке його підвищення не обов'язково означає, що сталася серйозна запальна відповідь [202]. Щодо обстежених пацієнтів, то рівень ІЛ-6 у них не був високим, а

його динаміка не свідчила про наявність важкого інтраопераційного стресу як при інгаляційній, так і при внутрішньовенній анестезії. Слід тільки сказати, що все ж таки на тлі севофлюранової анестезії підйом рівня IL-6 був більшим у всіх пацієнтів, що були під наглядом ($p=0,013$).

Рівень TNF α після онкологічних операцій в умовах ТВА не збільшувався, в той час як при севофлюрановій анестезії його рівень все ж таки зростав на 10 % ($p>0,05$). Порівнюючи 1Б підгрупу та 2Б, ми спостерігали, що між ними була різниця у збільшенні TNF α після операції і дорівнювала +7 % і +22 % відповідно ($p>0,05$).

Таким чином, порівнюючи динаміку змін показника TNF α у дітей 1А та 1Б підгруп, слід відмітити, що на тлі ТВА ми не помічали підвищення запальної відповіді, як це спостерігалось при інгаляційному наркозі. Все це підтверджує те, що пропофол має протизапальну і імуномодулюючу дію [110-115], що може захистити від періопераційної імуносупресії.

У дітей після травматологічних операцій ми не виявили динаміки у показнику СРБ. Що стосується пацієнтів з онкологією, то незалежно від виду анестезії медіана СРБ мала недостовірне зростання в 2 рази з вихідним етапом.

Висновок за розділом.

Таким чином, на підставі отриманих даних можна сказати, що всі діти, яким проводиться оперативне лікування, переносять стрес. Його інтенсивність може відрізнятися залежно від виду захворювання, стану організму та виду анестезії. На підставі отриманих результатів можна сказати, що внутрішньовенна анестезія має певні переваги у дітей з онкологічною патологією за рахунок зменшення стресової відповіді організму дитини та протизапальної і імуномодулюючої дії.

За результатами дослідження, представленими в даному розділі, оприлюднені наступні роботи:

1. Снісарь В.І., Миронов Д.В. Порівняльне дослідження знеболювальної та антистресової дії інгаляційної анестезії у дітей з онкологічною та травматологічною патологією при хірургічному лікуванні. *Здоров'я дитини*, 2023. № 18(2). С. 49-56.

2. Snisar V.I., Myronov D.V. Features of immunological markers of children with oncological pathology in preoperative period. *International scientific conference “New trends and unsolved issues in medicine” : conference proceedings* (July 29–30, 2022. Riga, the Republic of Latvia). Riga, Latvia : “Baltija Publishing”, 2022. P 171-173

3. Снісарь В.І., Миронов Д.В., Бондаренко Я.С. Особливості показників гемодинаміки в передопераційному періоді у онкохворих дітей. *Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики»*. Київ, 2022. С 44-47.

РОЗДІЛ 7

ВИБІР ОПТИМАЛЬНОЇ АНТИСТРЕСОВОЇ АНЕСТЕЗІЇ У ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ. УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Хірургічні стресові реакції викликають безліч ендокринологічних, метаболічних та імунологічних змін у пацієнтів. Останні дослідження показали, що адекватна анестезія значно покращила результати хірургічних втручань у педіатричних пацієнтів, послаблюючи гормональні реакції стресу. Вибір оптимальної анестезії, доз анестетиків є одним з важливих завдань педіатричної анестезіології для подальшого послаблення стресових реакцій [160]. У своїй роботі ми намагалися розглянути особливості хірургічних стресових реакцій у пацієнтів з онкологічною патологією, порівняно з умовно здоровими дітьми, які оперувалися з приводу травматологічної патології.

Пропофол широко використовується у дітей як індукційний агент, а також один з основних компонентів внутрішньовенної анестезії, проте його побічні ефекти, такі як гіпотензія та апное, вимагають ретельного контролю та своєчасної корекції. Щоб уникнути цих побічних ефектів, в педіатричній анестезіології став широко використовуватися севофлюран [183].

Основною метою нашого дослідження було порівняти антистресову дію внутрішньовенної та інгаляційної анестезії у пацієнтів з онкологічною патологією. Вторинна мета полягала в тому, щоб оцінити гемодинамічні, ендокринологічні та вегетативні зміни у дітей, пов'язані із дією севофлюрану та пропофолу.

Для отримання правильної, неспотвореної характеристики всієї генеральної сукупності дітей з онкологічною патологією ми прагнули забезпечити можливість відбору до обстежуваних груп будь-якого пацієнта, якому передбачалося хірургічне лікування раку.

Для вирішення поставленої мети в обстеження було включено 49 дітей з онкологічною патологією (1 група), яким проводилось оперативне лікування. Для

порівняння особливостей впливу севофлюрану та пропофолу у дітей з раком в обстеження було включено 49 умовно здорових дітей (2 група), що оперувалися з приводу різної травматологічної патології. Здебільшого це були операції з приводу видалення металоконструкції після остеосинтезу. В залежності від виду анестезії всі діти були розподілені на підгрупи. Пацієнти, яким проводилася ТВА, відносилися до 1А та 2А підгруп. Решта дітей, які отримували інгаляційне знеболення, входили до 1Б та 2Б підгрупи.

Дослідження складалося з V етапів: I етап – до хірургічного втручання та анестезіологічного супроводу; II етап – під час індукції в анестезію; III етап – під час травматичного етапу операції; IV етап – наприкінці операції; V етап – через 24 години після операції.

Компонентами внутрішньовенної анестезії були пропофол у дозі 3 мг/кг та фентаніл 2 мкг/ кг, що вводилися на початку анестезії. Після засинання дитини вводили недеполяризуючий міорелаксант – атракуріуму бесілат у дозі 0,6 мг/кг. В подальшому при призначенні дози фентанілу та міорелаксантів орієнтувались на ознаки адекватності загальної анестезії. Інгаляційна анестезія проводилася за методикою «low flow anesthesia», з концентрацією севофлюрану 0,6 – 0,8 МАК.

Для оцінки стану дітей, ступеню виразності у них запальних змін, особливо обумовлених пухлинним процесом, а також їх компенсаторно-адаптаційних реакцій на операційний стрес в умовах внутрішньовенної та інгаляційної анестезії, ми використовували низку клініко-лабораторних, біохімічних, імуногістохімічних та функціональних методів обстеження, що дали можливість оцінити адекватність застосовуваних анестетиків у дітей з онкологічною патологією.

Дітям з онкологією потрібна підвищена увага до фізіологічних та психологічних змін, що відбувалися внаслідок їх захворювання та лікування. Усе це потребує іншого періопераційного підходу, порівняно з дорослими. Зміни, що відбуваються в організмі дорослих, та їх екстраполяція на дитину повинні інтерпретуватися з обережністю, оскільки ефекти пухлини, токсичність терапії, значні супутні захворювання та психосоціальна вразливість у дітей мають свої особливості [131]. Тому на першому етапі нашого дослідження ми оцінили вихідний

стан дітей з онкологічною патологією, яким планувалося хірургічне лікування, порівнявши його з умовно здоровими пацієнтами травматологічного профілю.

Аналіз показав, що вихідний передопераційний стан у дітей з онкологічною патологією мало чим відрізнявся від пацієнтів із травматологічною патологією, як за клінічним аналізом крові, так і за гемодинамічними показниками. Початковий профіль стресових реакцій на майбутнє оперативне лікування був більш вираженим у дітей з онкологією, що підтверджувалося стійким сплеском кортизолу та зниженим рівнем дуже низькочастотного показника кардіоінтервалограми. Підвищення рівня прозапальних цитокінів можна пояснити наявністю у дітей із раком хронічного запалення. На підставі цього ми зробили висновки, що майбутні режими анестезії повинні оптимізувати модуляцію реакції на стрес, і необхідно не допустити розвитку можливого дистресу, особливо у педіатричних пацієнтів. Таким чином, безпека загальних анестетиків, які призначаються дітям, є серйозною проблемою педіатричної анестезіології. Дитяча хірургія може бути не менш травматичною, тривалою та небезпечною з боку ризику післяопераційних ускладнень, ніж доросла. При цьому діти характеризуються численними фізіологічними відмінностями, що під впливом анестезії може призвести до негативного наслідку.

Реакція на стрес у дітей кількісно та якісно відрізняється від такої у дорослих. Але мета цього дослідження полягала в тому, щоб оцінити характер і рівень стресу у дітей з онкологічною патологією, яким проводилися оперативні втручання під внутрішньовенною та інгаляційною анестезією.

Вибір оптимальної анестезії повинен ґрунтуватися на її здатності оптимізувати модуляцію реакції на стрес, а для її безпеки у педіатричних пацієнтів важливо знайти точні маркери можливого дистресу. План безпечної анестезіологічної допомоги повинен враховувати і прямий вплив пухлини на стресову відповідь організму дитини. При розробці анестезіологічного плану необхідно мати на увазі унікальність цих пацієнтів, включаючи прямий вплив пухлини, вплив хірургічного втручання, наслідки можливої хіміотерапії та променевої терапії, медикаментозну взаємодію хіміотерапевтичних агентів та анестетиків, больові синдроми та психологічний стан дитини [131].

Пропофол і севофлюран – найчастіше використовувані внутрішньовенний та інгаляційний анестетики, відповідно. Суперечки у тому, який із двох найбільш анестетиків забезпечує адекватну анестезію, ведуться давно [184].

Пропофол, внутрішньовенний анестетик короткої дії, має переваги швидкого початку дії, швидкого відновлення, стабільності та запобігання нудоті та блюванню, завдяки чому він широко використовується для індукції та підтримки внутрішньовенної анестезії. Севофлюран, універсальний інгаляційний анестетик, має переваги швидкої індукції, легкого контролю глибини анестезії, швидкого відновлення та обмеженої респіраторної стимуляції, що також широко використовується у педіатричній анестезії [205]. Дане дослідження було спрямоване на оцінку впливу цих анестетиків, а також визначення їх переваги для антистресового захисту у пацієнтів з онкологічною патологією.

У Розділі 2 ми докладно описували методику анестезії та етапи спостереження за пацієнтами. Наша робота була проспективним відкритим когортним контрольованим обсерваційним клініко-інструментально-лабораторним дослідженням.

Розглядаючи інтраопераційні зміни у загальному аналізі крові, слід звернути увагу на рівень гемоглобіну, який відображає ступінь крововтрати, а також на загальну кількість лейкоцитів. У всіх обстежених пацієнтів незалежно від виду анестезії відзначалося невелике (на 9-10 г/л) зниження рівня гемоглобіну, проте достовірних відмінностей між групами не було ($p=1,0$). Це зниження, яке спостерігалось в основному при онкологічних операціях, можна пояснити лише обсягом оперативного втручання, а не видом анестезії.

Слід враховувати, що сама анестезія має імунодепресивну дію [206]. При онкологічних операціях ми не відзначали підйому рівня лейкоцитів, як при внутрішньовенній, так і при інгаляційній анестезії, що свідчило про відсутність загальної відповіді організму дітей на хірургічне втручання.

Стресорний ефект операції проявляється в першу чергу гемодинамічними змінами, а також рядом гормональних та цитокінових реакцій внаслідок гіпоталамічної стимуляції симпатичної нервової системи. Зростання симпатичної

активності викликає загально визнані серцево-судинні ефекти тахікардії та гіпертензії. Однак необхідно враховувати і фармакодинамічні ефекти пропофолу та севофлюрану. ЧСС знижувалася на другому та третьому етапах операції буквально в усіх пацієнтів, що спостерігалися. При цьому у онкологічних пацієнтів при інгаляційній анестезії севофлюраном ЧСС зменшувалася порівняно з вихідною всього на 8 % ($p < 0,001$), в той час як при ТВА – на 15 % ($p < 0,001$). Ми вивчали всі гемодинамічні реакції та профіль відновлення при інгаляційній анестезії севофлюраном та внутрішньовенній анестезії пропофолом у всіх пацієнтів в періопераційному періоді. Наші результати показують, що у онкологічних хворих гемодинамічні зміни спостерігалися при обох техніках анестезії, проте севофлюран забезпечував кращу інтраопераційну гемодинамічну стабільність, ніж пропофол. При травматологічних операціях САТ був стабільним незалежно від виду анестезії. Однак на тлі пропофолу ми простежували більше його зниження у хворих при травматологічних операціях порівняно з онкологічними. При севофлюрановій анестезії це було навпаки. САТ у дітей першої групи на тлі севофлюрану знижувався всього на 4 % в порівнянні з пропофоловою анестезією. І пропофол, і севофлюран мають пряму артеріальну судинорозширювальну дію, що принаймні частково обумовлювало зниження АТ під час індукції анестезії і в подальшому її перебігу, але на тлі ТВА це спостерігалось більш частіше.

Ми порівняли вплив анестезії севофлюраном та пропофолом на скоротливу здатність міокарда та з'ясували, що незалежно від виду оперативного втручання після індукції анестезії УО був значно вищим у групі севофлюрану, ніж у групі пропофолу.

Аналіз показника PBC показав, що у онкологічних хворих його найбільше зниження спостерігалось при ТВА. Так, вже на третьому етапі спостереження показник PBC в підгрупі 1А зменшувався на 29 % ($p = 0,692$). В підгрупі 1Б його коливання між етапами були невеликими. Слід тільки зазначити, що при онкологічних операціях та застосуванні інгаляційної анестезії вихідна стресова реакція у дітей була достовірно меншою порівняно з підгрупою 1А. При травматологічних операціях анестетики, що застосовувались, знижували PBC в обох підгрупах практично однаковою мірою.

Таким чином, ослаблення реакції на хірургічний стрес для поліпшення періопераційних результатів у обстежених дітей з онкологією дозволило припустити, що внутрішньовенна анестезія може бути найбільш адекватною, що було значним зрушенням парадигми в нашій клінічній практиці.

Нині немає загально визнаного стандарту оцінки стресу. Тим не менш, кілька досліджень підтвердили, що VCP є добрим індикатором стресу. Цей метод дозволив нам переконливіше визначити ступінь антистресового захисту при внутрішньовенній або інгаляційній анестезії у дітей з онкологічною патологією.

Комплексна оцінка VCP показала, що сумарна активність регуляторних механізмів за показником TP була однаковою в усіх пацієнтів і не мала достовірної динаміки. При аналізі потужності високочастотної складової спектру, що вказує на ступінь гальмування активності автономного контуру регуляції, за який відповідальний парасимпатичний відділ, ми виявили зміни у підгрупах ТВА. На тлі ТВА пропофолом у дітей з онкологічною патологією ми спостерігали зростання показника HF вже на другому етапі дослідження у 30,4 % випадків ($p < 0,001$). Показник потужності спектру LF, навпаки, у половини пацієнтів знижувався ($p = 0,33$). На показник співвідношення LF/HF у обстежених пацієнтів: пропофол і севофлюран достовірно не впливали.

У групі онкологічних хворих після ТВА ми спостерігали зростання значення показника VLF на 3 % ($p = 0,074$), що вказувало на підвищення активності симпатичного відділу ВНС. Але достовірних змін у спектрах VLF ми не отримали.

Хоча існує загальна думка, що індукція анестезії пропофолом пов'язана зі зниженням VCP [207], є деякі суперечливі дані щодо впливу пропофолу на симпатичний або парасимпатичний тонус серця.

Таким чином, основні результати цього дослідження були наступними: індукція анестезії пропофолом була пов'язана зі зниженням AT і підвищенням HF; тоді як на VLF або LF цей анестетик не впливав. Застосування севофлюрану також асоціювалося зі зниженням AT, але, на відміну від пропофолу, також спостерігалось збільшення LF.

Механізм, що лежить в основі оцінки адекватності анестезії, визначається як наслідок нейрогуморальних реакцій, проте на даний момент складно характеризувати рівень цієї адекватності з етичної точки зору. Однак враховуючи, що рівень кортизолу в даний час визначає ступінь неадекватності анестезії, можна сказати, що значне підвищення цього гормону в періопераційному періоді, цілком імовірно, буде характеризувати проведену внутрішньовенну та інгаляційну анестезію негативно. Хоча такий висновок дещо перебільшений в порівнянні з іншими методами оцінки антистресового захисту проведених анестезій.

У наших дослідженнях незалежно від виду проведеної анестезії ми спостерігали підвищення рівня кортизолу в кінці операції як в онкологічних, так і у травматологічних хворих. При цьому у дітей, які оперувалися з приводу раку, різких зростань кортизолу на тлі ТВА пропофолом в порівнянні з севофлюраном було менше. Значний підйом рівня кортизолу відбувався при травматологічних операціях, де на тлі ТВА його рівень збільшувався в 4,4 рази, а при інгаляційному методі знеболювання – в 5 разів ($p < 0,001$ для обох показників).

Таким чином, інтерпретація інтраопераційного підйому кортизолу у обстежених нами дітей може бути двоякою. Це підвищення може бути пов'язане як зі стресом операції на тлі анестезій, що проводяться, так і з особливостями дитячого організму з аналізованими захворюваннями. Отримана різниця у прирості кортизолу в обсязі однієї патології була пов'язана з особливостями самої анестезії.

Про ослаблення нейрогуморальних стресових реакцій свідчить і баланс прозапальних реакцій [197].

Хірургічна травма та анестезія викликають транзиторну імуносупресію, що може підвищувати сприйнятливість до інфекцій у післяопераційному періоді [200]. Описано післяопераційне підвищення ІЛ-6 у сироватці крові, яке пропорційне величині хірургічного стресу [201]. Але якщо рівень ІЛ-6 у сироватці не перевищує 20 пг/мл, то його підвищення не обов'язково означає, що сталася серйозна запальна реакція [202]. Серед обстежених пацієнтів рівень ІЛ-6 був невисоким, а його динаміка не свідчила про наявність важкого інтраопераційного стресу, як при інгаляційній, так і при внутрішньовенній анестезії. При цьому на тлі севофлюранової анестезії підйом

рівня ІЛ-6 відносно вихідного рівня був найбільшим серед всіх обстежених онкологічних пацієнтів ($p=0,034$). Наші результати показують, що пропофол у онкологічних хворих може не лише зменшувати стресову відповідь організму дитини, а й послаблювати запальну реакцію.

TNF α бере участь у системному запаленні і входить до складу цитокінів, що стимулюють гостру фазу реакції. Однак визначення чіткого взаємозв'язку між рівнями TNF α у сироватці крові та видами анестезії важко вловити, і точна роль та патогенетичні механізми рівнів TNF α у сироватці при внутрішньовенній або інгаляційній анестезії остаточно не встановлені. Ми досліджували рівні TNF α у пацієнтів з онкологічною та травматологічною патологіями до та після операції. Рівень TNF α в умовах ТВА при онкологічних операціях не збільшувався, але при севофлюрановій анестезії він підвищувався на 10 % ($p>0,05$). Одним із можливих пояснень цього факту є те, що пропофол має протизапальні ефекти, і це особливо виражено у онкологічних хворих.

Таким чином, проведені дослідження показують, що ні внутрішньовенна, ні інгаляційна анестезія не призводять до запальної відповіді і не посилюють її у онкологічних пацієнтів, про що свідчить відсутність вираженої продукції запальних цитокінів, таких як ІЛ-6 та TNF α . Навпаки, пропофол послаблює запалення, яке в комплексі з загальним стресом може мати несприятливі ефекти під час анестезії та операції.

Резюме. Таким чином, при проведенні внутрішньовенної та інгаляційної анестезії профіль реакції на хірургічний стрес у дітей з онкологічною та травматологічною патологією відрізняється. Зміни, що характеризували стресову реакцію, спостерігалися в усіх досліджуваних групах хворих. Однак якщо сплески кортизолу були більш вираженими після травматологічних операцій, то системні прозапальні цитокінові відповіді зменшувалися при онкологічних операціях. На підставі отриманих результатів можна припустити, що внутрішньовенні режими анестезії з позиції антистресової відповіді були кращими у дітей при онкологічних операціях.

ВИСНОВКИ

1. У передопераційному періоді результати клінічного аналізу крові не мали значного відхилення від норми. Показники гемодинаміки були в межах вікового центильного інтервалу. Підвищення показника РВС на 12 % не мало достовірної відмінності ($p=0,98$). Профіль стресових реакцій на майбутнє оперативне лікування дітей з онкологією був помірно вираженим, що підтверджувалося сплеском кортизолу на 15,6 % ($p=0,06$) та зниженим рівнем низькочастотної складової ВСР (VLF) на 30,7 % ($p=0,001$) та TP на 14,9 % ($p=0,001$). Підвищення рівня СРБ у 2,6 рази ($p<0,001$), IL-6 на 28,6 % ($p=0,001$) та TNF α у 3,3 рази ($p=0,001$) може бути за рахунок наявності хронічного запалення у дітей із раком і прихованої стресової схильності.

2. У дітей з онкологічною патологією на тлі внутрішньовенної анестезії у 91,3 % пацієнтів спостерігалось зменшення стресової відповіді, коли медіана рівня відчуваного стресу вже на другому етапі знижувалася на 22,5 % ($p<0,001$). Під впливом пропофолу спостерігалось зменшення САТ на 13,4 % ($p<0,001$) та на 15,2 % ЧСС ($p=0,002$). У 69,5 % дітей зростала потужність у діапазоні високих частот HF (на 3,3 %), а у 50,5 % пацієнтів було коливання спектру LF на другому та третьому етапах від в межах -4 % до +5 % відповідно і простежувалась активність в діапазоні VLF ($p=0,009$). Рівень кортизолу підвищувався в 2,8 разів ($p=0,006$), але збільшення IL-6 відбувалося всього на 10 % ($p=0,024$) при незмінному вмісту TNF α ($p=0,095$).

3. При інгаляційній анестезії під час онкологічних операцій показники ЧСС та САТ зменшувалися в середньому на 10 % ($p<0,05$). Відбувалося і зниження РВС (на 14 %, $p=0,003$). На тлі севофлюрану відзначалася загальне пригнічування всіх показників в спектрі низьких і дуже низьких частот ВСР. Так в потужності спектру LF, VLF та HF спостерігалось їх зниження на 4 % ($p=0,003$), 5 % ($p<0,001$) та 20 % ($p=0,005$) відповідно. Стрессова відповідь характеризувалася зростанням 2,4 рази рівня кортизолу ($p<0,001$) та збільшенням на 20 % IL-6 ($p=0,034$) та на 10 % TNF α ($p<0,001$).

4. При внутрішньовенній анестезії у пацієнтів без онкологічної патології стрессова відповідь в їх організму проявлялась зменшенням інтегративного показника РВС на 15,9 %, помірними геодинамічними змінами: САТ максимально знижувався

на 8 %, ЧСС – на 9 %, ХОК – на 10 %. На тлі пропофолу реакція ВНС відчувалась в підйомі активності симпатичної на парасимпатичної її складової. Потужність в діапазоні LF та HF посилювалось на 8 % ($p<0,001$). Спостерігалось зростання кортизолу (в 4,3 рази), а також і прозапальних цитокінів. Рівень IL-6 та TNF α збільшувався на 22 % і 41 % ($p<0,001$).

5. У пацієнтів під час інгаляційної анестезії при травматологічних операціях максимальне достовірне зниження САТ було на 6 % ($p<0,001$), ЧСС на 10 % ($p<0,001$). При цьому ХОК був на вихідному рівні. На тлі севофлюрану активність ВНС проявлялась кількісним підйомом всіх значень ВСР. Загальна потужність спектру в діапазоні LF, VLF, HF посилювалася на 21 % ($p<0,001$), 13 % ($p=0,005$) та 28 % ($p=0,001$) відповідно. Спостерігався і значний зріст кортизолу (в 5 разів, $p<0,001$). Кінетика змін IL-6 та TNF α узгоджувалася з показником С-реактивного білка. У 85-100 % пацієнтів ступінь їх збільшення була – 14,5 % і 47 % відповідно ($p<0,001$).

6. Всі діти, яким проводиться оперативне лікування будь якої патології та незалежно від анестезії відчували стрес. Профіль стресових реакцій при ТВА у дітей з онкологічною патологією характеризувався більшим зниженням рівня відчуваного стресу на (7 %) та стабільністю ВНС, при помірному зростанні потужності діапазону HF в порівнянні з травматологічними пацієнтами. Спостерігався і в 2 рази менший підйом рівня кортизолу. Запальна реакція організму на підставі змін IL-6 та TNF α була найменше у дітей з онкологічною патологією. При інгаляційній анестезії гемодинамічні зрушення були менше виражені у дітей з травматологічної патологією за рахунок підвищення активності ВНС та рівня кортизолу. Стрессова відповідь організму у дітей з неонкологічною патологією проявлялась також і більшим зростанням прозапальних цитокінів.

7. На підставі отриманих результатів можна припустити, що внутрішньовенна анестезія з позиції антистрессової відповіді та запальної реакції дітей, була кращою при онкологічних операціях. У пацієнтів при травматологічних операціях інгаляційна анестезія може бути пріоритетним вибором.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Перед хірургічним втручанням у дітей з онкологічною патологією необхідно проводити аналіз прямих впливів пухлини, її комплексне фармакологічне лікування та оцінити потенційно значущі фізіологічні розлади, що дозволять сформулювати відповідний план анестезії для кожного пацієнта та об'єму операції.

2. Під час хірургічного втручання та анестезіологічного забезпечення вимір кардіоінтервалограми дозволить оптимізувати діагностику фонові патології до розвитку клінічних проявів патологічних порушень. Зниження варіабельності серцевого ритму, складових, що характеризує симпатичній відділ ВНС, парасимпатичної активності, симпатовагального індексу – є чутливими показниками розвитку інтраопераційного дистресу.

3. Розрахування інтегративного показника рівня відчуваного стресу, як складової гемодинамічної реакції організму, дозволить визначити ступінь стресової відповіді в організмі дітей та їх адаптаційно-компенсаторні можливості.

4. При оперативних втручаннях з приводу онкологічних захворювань внутрішньовенна анестезія є методом вибору, яка більш стримує стресову відповідь і зменшує запальну реакцію в організмі хворої дитини.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Tabatabai G, Weller M. Herausforderungen und Zukunftsperspektiven in der Neuroonkologie [Challenges and future perspectives in neuro-oncology]. *Nervenarzt*. 2019 Jun;90(6):594-600. German. doi: 10.1007/s00115-019-0716-4.
2. Shaheen N, Wali RM, Saeed H, Sandhu II, Qaisar M, Qazi R. Acute Morbidity and Mortality Analysis of COVID-19 in Children Receiving Cancer Treatment. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2021 Jan;31(1):S83-6. DOI: 10.29271/jcpsp.2021.Supp3.S83
3. Steliarova-Foucher E, Stiller C, Colombet M, Kaatsch P, Zanetti R, Peris-Bonet R. Registration of childhood cancer: Moving towards pan-European coverage? *Eur J Cancer*. 2015 Jun;51(9):1064-79. DOI: 10.1016/j.ejca.2015.03.009
4. Ng A, Bennett J, Bromley P, Davies P, Morland B. Anaesthetic outcome and predictive risk factors in children with mediastinal tumours. *Pediatr Blood Cancer*. 2007 Feb;48(2):160-4. doi: 10.1002/pbc.20702.
5. Dombrowski ND, Wolter NE, Robson CD, Kawai K, Irace AL, Vargas SO, Marcus KJ, Mack JW, Collins NB, Rahbar R. Role of Surgery in Rhabdomyosarcoma of the Head and Neck in Children. *Laryngoscope*. 2021 Mar;131(3):E984-E992. doi: 10.1002/lary.28785.
6. Yuki K. The Role of General Anesthetic Drug Selection in Cancer Outcome. *Biomed Res Int*. 2021 Oct 7;2021:2563093. DOI: 10.1155/2021/2563093
7. Dang Y, Shi X, Xu W, Zuo M. The Effect of Anesthesia on the Immune System in Colorectal Cancer Patients. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2018 Apr 1;2018:7940603. doi: 10.1155/2018/7940603
8. Guptill V, Cui X, Khaibullina A, Keller JM, Spornick N, Mannes A, Iadarola M, Quezado ZM. Disruption of the transient receptor potential vanilloid 1 can affect survival, bacterial clearance, and cytokine gene expression during murine sepsis. *Anesthesiology*. 2011 May;114(5):1190-9. doi: 10.1097/ALN.0b013e318212515b.
9. Hwang HW, Hyun HK, Kim YJ, Kim JW, Shin TJ. Evaluation of Stress Response During Mesiodens Extraction Under General Anesthesia Using Heart Rate Variability. *J Oral Maxillofac Surg*. 2017 May;75(5):931-937. doi: 10.1016/j.joms.2016.10.022.

10. Prakash D, Parate LH, Nagaraj MC, Pujari VS, Dinesh N. The study of intranasal dexmedetomidine during total intravenous anesthesia for endoscopic retrograde cholangiopancreatography. *The Indian Anaesthetists Forum*. 2021;21(2):129-33. DOI: 10.4103/TheIAForum.TheIAForum_98_19
11. Agrawal U, Berde CB, Cornelissen L. Electroencephalographic features of discontinuous activity in anesthetized infants and children. *PLoS One*. 2019 Oct 3;14(10):e0223324. doi: 10.1371/journal.pone.0223324.
12. Soneru CN, Nunez K, Petersen TR, Lock R. Anesthetic concerns for pediatric patients in the era of COVID-19. *Paediatr Anaesth*. 2020 Jul;30(7):737-742. doi: 10.1111/pan.13924.
13. Kaiser RH. Neurocognitive Markers of Depression. *Biol Psychiatry*. 2017 Feb 15;81(4):e29-e31. doi: 10.1016/j.biopsych.2016.11.007.
14. Hasani A, Gecaj-Gashi A, Llullaku S, Jashari H. Postoperative analgesia in children after propofol versus sevoflurane anesthesia. *Pain Med*. 2013 Mar;14(3):442-6. doi: 10.1111/pme.12031.
15. Fedorenko ZP, Goulak LO, Gorokh YL, Ryzhov AY, Soumkina OV, Koutsenko LB. Cancer in Ukraine, 2020-2021 Incidence, mortality, prevalence and other relevant statistics. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*. 2022;23:86.
16. Desandes E, Clavel J, Berger C, Bernard JL, Blouin P, de Lumley L, et al. Cancer incidence among children in France, 1990–1999. *Pediatr Blood Cancer*. 2004;43(7):749-57. DOI: 10.1002/pbc.20148
17. Федоренко ЗП, Гулак ЛО, Горох ЄЛ, Рижов АЮ, Сумкіна ОВ, Куценко ЛБ. Злоякісні новоутворення в дитячій популяції України — досвід застосування міжнародної класифікації ІССС-3. *Клинич. онкологія*. 2017;4(28):4-9.
18. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Miller D, Brest A, Yu M, et al., eds. *SEER Cancer Statistics Review 1975-2016*. National Cancer Institute [Internet]. Bethesda, MD: National Cancer Institute; 2019 [updated 2020 Apr 09; cited 2022 Oct 26]. Available from: https://seer.cancer.gov/archive/csr/1975_2016/
19. Steliarova-Foucher E, Fidler MM, Colombet M, Lacour B, Kaatsch P, Piñeros M, et al. Changing geographical patterns and trends in cancer incidence in children and

adolescents in Europe, 1991-2010 (Automated Childhood Cancer Information System): a population-based study. *Lancet Oncology*. 2018;19(9):1159-69. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30423-6

20. Smith MA, Altekruse SF, Adamson PC, Reaman GH, Seibel NL. Declining childhood and adolescent cancer mortality. *Cancer*. 2014;120(16):2497-506. DOI: 10.1002/cncr.28748

21. National Academies of Sciences, Engineering, and Medicine; Health and Medicine Division; Board on Health Care Services; Committee on Childhood Cancers and Disability; Aiuppa L, Cartaxo T, Spicer CM, eds. *Childhood Cancer and Functional Impacts Across the Care Continuum*. Washington (DC): National Academies Press (US); 2020 Dec 9. DOI: 10.17226/25944

22. Федоренко ЗП, Михайлович ЮЙ, Гулак ЛО, Горох ЄЛ, Рижов АЮ, Сумкіна ОВ, та ін. Рак в Україні, 2014–2015. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюл. Нац. канцер-реєстру України*. Київ. 2014;17:104-8.

23. Anghelescu DL, Burgoyne LL, Liu W, Hankins GM, Cheng C, Beckham PA, et al. Safe anesthesia for radiotherapy in pediatric oncology: St. Jude Children's Research Hospital Experience, 2004-2006. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2008;71(2):491-7. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2007.09.044

24. Latham GJ, Greenberg RS. Anesthetic considerations for the pediatric oncology patient—part 1: a review of antitumor therapy. *Paediatr Anaesth*. 2010;20(4): 295-304. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2010.03257.x

25. King DR, Patrick LE, Ginn-Pease ME, McCoy KS, Klopfenstein K. Pulmonary function is compromised in children with mediastinal lymphoma. *J Pediatr Surg*. 1997;32(2):294-9, discussion: 299-300. DOI: 10.1016/s0022-3468(97)90197-4

26. Meyer S, Reinhard H, Gottschling S, Nunold H, Graf N. Pulmonary dysfunction in pediatric oncology patients. *Pediatr Hematol Oncol*. 2004 Mar;21(2):175-95. DOI: 10.1080/08880010490272894

27. Nazemi KJ, Malempati S. Emergency department presentation of childhood cancer. *Emerg Med Clin North Am.* 2009 Aug;27(3):477-95. DOI: 10.1016/j.emc.2009.04.008.
28. Dalton HJ, Slonim AD, Pollack MM. MultiCenter outcome of pediatric oncology patients requiring intensive care. *Pediatr Hematol Oncol.* 2003 Dec;20(8):643-9.
29. Shibasaki M, Nakajima Y, Inami N, Shimizu F, Beppu S, Tanaka Y. Acute development of superior vena cava syndrome after pediatric cardiac surgery. *Paediatr Anaesth.* 2008 Oct;18(10):997-8. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2008.02662.x.
30. Bax KN. Re: Thoracoscopic-assisted central line placement for a thrombosed superior vena cava. *J Pediatr Surg.* 2009 Aug;44(8):1672-3; author reply 1623. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2009.03.043
31. Athale UH, Chan AK. Hemorrhagic complications in pediatric hematologic malignancies. *Semin Thromb Hemost.* 2007 Jun;33(4):408-15. DOI: 10.1055/s-2007-976176
32. Kelly S, Wheatley D. Prevention of febrile neutropenia: use of granulocyte colony-stimulating factors. *Br J Cancer.* 2009 Sep;101(Suppl 1):S6-10. DOI: 10.1038/sj.bjc.6605269
33. Hack HA, Wright NB, Wynn RF. The anaesthetic management of children with anterior mediastinal masses. *Anaesthesia.* 2008;63(8):837-46. DOI: 10.1111/j.1365-2044.2008.05515.x
34. Slinger P, Karsli C. Management of the patient with a large anterior mediastinal mass: recurring myths. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2007;20(1):1-3. DOI: 10.1097/ACO.0b013e328011390b
35. Leerink JM, de Baat EC, Feijen EA, Bellersen L, van Dalen EC, Grotenhuis HB, et al. Cardiac Disease in Childhood Cancer Survivors: Risk Prediction, Prevention, and Surveillance: *JACC CardioOncology* State-of-the-Art Review. *JACC CardioOncol.* 2020 Sep 15;2(3):363-78. DOI: 10.1016/j.jaccao.2020.08.006
36. Noje C, Cohen K, Jordan LC. Hemorrhagic and ischemic stroke in children with cancer. *Pediatr Neurol.* 2013 Oct;49(4):237-42. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.04.009

37. Simbre VC, Duffy SA, Dadlani GH, Miller TL, Lipshultz SE. Cardiotoxicity of cancer chemotherapy: implications for children. *Paediatr Drugs*. 2005;7(3):187-202. DOI: 10.2165/00148581-200507030-00005
38. Huettemann E, Sakka SG. Anaesthesia and anti-cancer chemotherapeutic drugs. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005;18(3):307-14. DOI: 10.1097/01.aco.0000169240.14056.19
39. Tröbs RB, Mader E, Friedrich T, Bennek J. Oral tumors and tumorlike lesions in infants and children. *Pediatr Surg Int*. 2003;19:639-45. DOI: 10.1007/s00383-003-0983-8
40. Burke A, Virmani R. Pediatric heart tumors. *Cardiovasc Pathol*. 2008;17:193-8.
41. Adams MJ, Lipshultz SE, Schwartz C, Fajardo LF, Coen V, Constine LS. Radiation-associated cardiovascular disease: manifestations and management. *Semin Radiat Oncol*. 2003;13(3):346-56. DOI: 10.1016/S1053-4296(03)00026-2
42. Berry GJ, Jordan M. Pathology of radiation and anthracycline cardiotoxicity. *Pediatr Blood Cancer*. 2005;44(7):630-7. DOI: 10.1002/pbc.20346
43. Lewandowska A, Zych B, Papp K, Zrubcová D, Kadučáková H, Šupínová M, et al. Problems, Stressors and Needs of Children and Adolescents with Cancer. *Children*. 2021 Dec 10;8(12):1173. DOI: 10.3390/children8121173
44. Berger C, Casagrande L, Pichot V, Trombert-Paviot B, Faure-Contier C, Freycon C, et al. Dysautonomia in Childhood Cancer Survivors: A Widely Underestimated Risk. *J Adolesc Young Adult Oncol*. 2019 Feb;8(1):9-17. DOI: 10.1089/jayao.2018.0021
45. Hockenberry-Eaton M, Kemp V, DiIorio C. Cancer stressors and protective factors: predictors of stress experienced during treatment for childhood cancer. *Res Nurs Health*. 1994 Oct;17(5):351-61. DOI: 10.1002/nur.4770170506
46. Varni JW, Katz E. Stress, social support and negative affectivity in children with newly diagnosed cancer: a prospective transactional analysis. *Psychooncology*. 1997 Dec;6(4):267-78. DOI: 10.1002/(SICI)1099-1611(199712)6:4<267::AID-PON277>3.0.CO;2-O

47. Kazak AE, Barakat LP, Meeske K, Gallagher P, Cnaan A, Stuber M. Posttraumatic stress in survivors of childhood cancer and their mothers: Development and validation of the Impact of Traumatic Stressors Interview Schedule (ITSIS). *J of Clinical Psychology in Medical Settings*. 2001;8(4):307-23.
48. Selye H. Stress and disease. *Laryngoscope*. 1955;65:514.
49. McEwen BS. The neurobiology of stress: From serendipity to clinical relevance. *Brain Res*. 2000;886(1-2):172-89. DOI: 10.1016/s0006-8993(00)02950-4
50. Kaiser RH, Clegg R, Goer F, Pechtel P, Beltzer M, Vitaliano G, et al. Childhood stress, grown-up brain networks: Corticolimbic correlates of threat-related early life stress and adult stress response. *Psychol Med*. 2017;48(7):1157-66. DOI: 10.1017/S0033291717002628
51. Gleeson M, Bishop N, Walsh N. *Exercise Immunology*. London, UK: Routledge; 2013. 456 p.
52. Dhabhar FS. Effects of stress on immune function: The good, the bad, and the beautiful. *Immunol Res*. 2014;58:193-210. DOI: 10.1007/s12026-014-8517-0
53. Reiche EM, Morimoto HK, Nunes SM. Stress and depression-induced immune dysfunction: implications for the development and progression of cancer. *Int Rev Psychiatry*. 2005;17:515-27. DOI: 10.1080/02646830500382102
54. Mravec B, Gidron Y, Hulin I. Neurobiology of cancer: Interactions between nervous, endocrine and immune systems as a base for monitoring and modulating the tumorigenesis by the brain. *Semin Cancer Biol*. 2008;18:150-63. DOI: 10.1016/j.semcancer.2007.12.002
55. Iuvone L, Mariotti P, Colosimo C, Guzzetta F, Ruggiero A, Riccardi R. Long-term cognitive outcome, brain computed tomography scan, and magnetic resonance imaging in children cured for acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2002;95:2562-70. DOI: 10.1002/cncr.10999
56. Moleski M. Neuropsychological, Neuroanatomical, and Neurophysiological Consequences of CNS Chemotherapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. *Arch Clin Neuropsychol Off J Natl Acad Neuropsychol*. 2000;15:603-30.

57. Monje M, Thomason ME, Rigolo L, Wang Y, Waber DP, Sallan SE, et al. Functional and structural differences in the hippocampus associated with memory deficits in adult survivors of acute lymphoblastic leukemia. *Pediatr Blood Cancer*. 2013;60:293-300. DOI: 10.1002/pbc.24263
58. Lesnik PG, Ciesielski KT, Hart BL, Benzel EC, Sanders JA. Evidence for Cerebellar-Frontal Subsystem Changes in Children Treated With Intrathecal Chemotherapy for Leukemia: Enhanced Data Analysis Using an Effect Size Model. *Arch Neurol*. 1998;55:1561-8. DOI: 10.1001/archneur.55.12.1561
59. Ackerman RS, Luddy KA, Icard BE, Piñeiro Fernández J, Gatenby RA, Muncey AR. The Effects of Anesthetics and Perioperative Medications on Immune Function: A Narrative Review. *Anesth Analg*. 2021 Sep 1;133(3):676-89. DOI: 10.1213/ANE.0000000000005607
60. Lim JA, Oh CS, Yoon TG, Lee JY, Lee SH, Yoo YB, et al. The effect of propofol and sevoflurane on cancer cell, natural killer cell, and cytotoxic T lymphocyte function in patients undergoing breast cancer surgery: an in vitro analysis. *BMC Cancer*. 2018 Feb 7;18(1):159. DOI: 10.1186/s12885-018-4064-8
61. Snyder GL, Greenberg S. Effect of anaesthetic technique and other perioperative factors on cancer recurrence. *Br J Anaesth*. 2010 Aug;105(2):106-15. DOI: 10.1093/bja/aeq164
62. Smith I, White PF, Nathanson M, Gouldson R. Propofol: An update on its clinical use. *Anesthesiology*. 1994;81:1005-43.
63. Hug CC, McLeskey CH, Nahrwold ML, Roizen MF, Stanley TH, Thisted RA, et al. Hemodynamic effects of propofol: Data from over 25000 patients. *Anesth Analg*. 1993;77(Suppl 4):S21-9.
64. Tramèr MR, Moore RA, McQuay HJ. Propofol and bradycardia: causation, frequency and severity. *Br J Anaesth*. 1997;78:642-51. DOI: 10.1093/bja/78.6.642
65. Claeys MA, Gepts E, Camu F. Haemodynamic changes during anaesthesia induced and maintained with propofol. *Br J Anaesth*. 1988;60:3-9. DOI: 10.1093/bja/60.1.3

66. Monk CR, Coates DP, Prys-Roberts C, Turtle MJ, Spelina K. Haemodynamic effects of prolonged propofol infusions supplementing nitrous oxide anaesthesia for peripheral vascular surgery. *Br J Anaesth*. 1987;59(8):954-60. DOI: 10.1093/bja/59.8.954
67. Robinson BJ, Ebert TJ, O'Brien TJ, Colino MD, Muzi M. Mechanisms whereby propofol mediates peripheral vasodilation in humans: Sympathoinhibition or direct vascular relaxation? *Anesthesiology*. 1997;86:64-72. DOI: 10.1097/00000542-199701000-00010
68. Ebert TJ, Muzi M, Berens R, Goff D, Kampine JP. Sympathetic responses to induction of anesthesia in humans with propofol or etomidate. *Anesthesiology*. 1992;76:725-33. DOI: 10.1097/00000542-199205000-00010
69. Ebert TJ, Muzi M. Propofol and autonomic reflex function in humans. *Anesth Analg*. 1994;78:369-75. DOI: 10.1213/00000539-199402000-00029
70. Kanaya N, Murray PA, Damron DS. Propofol and ketamine only inhibit intracellular Ca²⁺ transients and contraction in rat ventricular myocytes at supraclinical concentrations. *Anesthesiology*. 1998;88:781-91. DOI: 10.1097/00000542-199803000-00031
71. Thomson SJ, Yate PM. Bradycardia after propofol infusion (letter). *Anaesthesia*. 1987;42:430. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1987.tb03994.x
72. Marsch SC, Schaefer HG. Pronounced bradycardia after application of POR-8 (ornipressin) under total intravenous anaesthesia with propofol (letter). *Acta Anaesthesiol Scand*. 1990;34:514. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1990.tb03135.x
73. Akselrod S, Gordon D, Madwed JB, Snidman NC, Shannon DC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: A quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science*. 1981;213:220-2. DOI: 10.1126/science.6166045
74. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res*. 1986;59(2):178-93. DOI: 10.1161/01.res.59.2.178

75. Palazzolo JA, Estafanous FG, Murray PA. Entropy measures of heart rate variation in conscious dogs. *Am J Physiol.* 1998;274:H1099-105. DOI: 10.1152/ajpheart.1998.274.4.H1099
76. Yodlowski EH, Introna RP, Montano N, Crumrine RS. Heart rate variability and neural control of the circulation: Implications for anesthesiologists. *Advances in Anesthesia.* 1998;15:33-74.
77. Deutschman CS, Harris AP, Fleisher LA. Changes in heart rate variability under propofol anesthesia: A possible explanation for propofol-induced bradycardia. *Anesth Analg.* 1994;79(2):373-7. DOI: 10.1213/00000539-199408000-00031
78. Galletly DC, Buckley DH, Robinson BJ, Corfiatis T. Heart rate variability during propofol anesthesia. *Br J Anaesth.* 1994;72(2):219-20. DOI: 10.1093/bja/72.2.219
79. Scheffer GJ, Ten-Voorde BJ, Karemaker JM, Ros HH, de Lange JJ. Effects of thiopentone, etomidate and propofol on beat-to-beat cardiovascular signals in man. *Anaesthesia.* 1993;48(10):849-55. DOI: 10.1111/j.1365-2044.1993.tb07412.x
80. Kearse LA, Manberg P, Chamoun N, deBros F, Zaslavsky A. Bispectral analysis of the electroencephalogram correlates with patient movement to skin incision during propofol/nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology.* 1994;81:1365-70. DOI: 10.1097/00000542-199412000-00010
81. Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral Index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology.* 2001;95:1151-9. DOI: 10.1097/00000542-200111000-00019
82. Ohtomo N, Tanaka Y. New method of time series analysis and "MemCalc". In: Saito K, Koyama A, Yoneyama K, Sawada Y, Ohtomo N, eds. *A Recent Advance in Time Series Analysis by Maximum Entropy Method.* Sapporo: Hokkaido University; 1994, p. 11-29.
83. Sawada Y, Ohtomo N, Tanaka Y, Tanaka G, Yamakoshi N, Terachi S, et al. New technique for time series analysis combining the maximum entropy method and non-linear least squares method: Its value in heart rate variability analysis. *Med Biol Eng Comput.* 1997;35(4):318-22. DOI: 10.1007/BF02534083

84. Murasato Y, Hirakawa H, Harada Y, Nakamura T, Hayashida Y. Effects of systemic hypoxia on R-R interval and blood pressure variabilities in conscious rats. *Am J Physiol.* 1998;275:H797-804. DOI: 10.1152/ajpheart.1998.275.3.H797
85. Takusagawa M, Komori S, Umetani K, Ishihara T, Sawanobori T, Kohno I, et al. Alterations of autonomic nervous activity in recurrence of variant angina. *Heart.* 1999;82:75-81. DOI: 10.1136/hrt.82.1.75
86. Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. *Anesth Analg.* 1995;81:S11-22. DOI: 10.1097/00000539-199512001-00003
87. Saeki Y, Hasegawa Y, Shibamoto T, Yamaguchi Y, Hayashi T, Tanaka S, et al. The effects of sevoflurane, enflurane, and isoflurane on baroreceptor-sympathetic reflex in rabbits. *Anesth Analg.* 1996;82(2):342-8. DOI: 10.1097/00000539-199602000-00023
88. Kanaya N, Kawana S, Tsuchida H, Miyamoto A, Ohshika H, Namiki A. Comparative myocardial depression of sevoflurane, isoflurane and halothane in cultured neonatal rat ventricular myocytes. *Anesth Analg.* 1998;87(5):1041-7. DOI: 10.1097/00000539-199811000-00013
89. Ebert TJ, Muzi M, Lopatka CW. Neurocirculatory responses to sevoflurane in humans: A comparison to desflurane. *Anesthesiology.* 1995;83(1):88-95. DOI: 10.1097/00000542-199507000-00011
90. Kanaya N, Sato H, Seki S, Nakayama M, Namiki A. Propofol anesthesia enhances the pressor response to intravenous ephedrine. *Anesth Analg.* 2002;94(5):1207-11. DOI: 10.1097/00000539-200205000-00029
91. Wigmore TJ, Mohammed K, Jhanji S. Long-term survival for patients undergoing volatile versus IV anesthesia for cancer surgery: a retrospective analysis. *Anesthesiology.* 2016 Jan;124(1):69-79. DOI: 10.1097/ALN.0000000000000936
92. Jaura AI, Flood G, Gallagher HC, Buggy DJ. Differential effects of serum from patients administered distinct anaesthetic techniques on apoptosis in breast cancer cells in vitro: a pilot study. *Br J Anaesth.* 2014 Jul;113(Suppl 1):i63-7. DOI: 10.1093/bja/aet581
93. Cata JP, Sood AK, Eltzschig HK. Anesthetic drugs and cancer progression. *Anesthesiology.* 2020;133(4):698-9. DOI: 10.1097/ALN.00000000000003510

94. Fodale V, D'Arrigo MG, Triolo S, Mondello S, La Torre D. Anesthetic techniques and cancer recurrence after surgery. *Scientific World J.* 2014 Feb 6;2014:328513. DOI: 10.1155/2014/328513
95. Oh TK, Kim K, Jheon S, Lee J, Do SH, Hwang JW, et al. Long-term oncologic outcomes for patients undergoing volatile versus intravenous anesthesia for non-small cell lung cancer surgery: a retrospective propensity matching analysis. *Cancer Control.* 2018 Jan-Mar;25(1):1073274818775360. DOI: 10.1177/1073274818775360
96. Benzonana LL, Perry NJ, Watts HR, Yang B, Perry IA, Coombes C, et al. Isoflurane, a commonly used volatile anesthetic, enhances renal cancer growth and malignant potential via the hypoxia-inducible factor cellular signaling pathway in vitro. *Anesthesiology.* 2013;119(3):593-605. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31829e47fd
97. Buckley A, McQuaid S, Johnson P, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on the natural killer cell anti-tumour activity of serum from women undergoing breast cancer surgery: a pilot study. *Br J Anaesth.* 2014;113(Suppl 1):i56-62. DOI: 10.1093/bja/aeu200
98. Desmond F, McCormack J, Mulligan N, Stokes M, Buggy DJ. Effect of anaesthetic technique on immune cell infiltration in breast cancer: a follow-up pilot analysis of a prospective, randomised, investigator-masked study. *Anticancer Res.* 2015;35(3):1311-9.
99. Ecimovic P, McHugh B, Murray D, Doran P, Buggy DJ. Effects of sevoflurane on breast cancer cell function in vitro. *Anticancer Res.* 2013;33(10):4255-60.
100. Kurosawa S, Kato M. Anesthetics, immune cells, and immune responses. *J Anesth.* 2008;22(3):263-77. DOI: 10.1007/s00540-008-0626-2
101. Huang H, Benzonana LL, Zhao H, Watts HR, Perry NJ, Bevan C, et al. Prostate cancer cell malignancy via modulation of HIF-1 α pathway with isoflurane and propofol alone and in combination. *Br J Cancer.* 2014;111(7):1338-49. DOI: 10.1038/bjc.2014.426
102. Luo X, Zhao H, Hennah L, Ning J, Liu J, Tu H, et al. Impact of isoflurane on malignant capability of ovarian cancer in vitro. *Br J Anaesth.* 2015;114(5):831-9. DOI: 10.1093/bja/aeu408

103. Iwasaki M, Zhao H, Jaffer T, Unwith S, Benzonana L, Lian Q, et al. Volatile anaesthetics enhance the metastasis related cellular signalling including CXCR2 of ovarian cancer cells. *Oncotarget*. 2016;7(18):26042-56. DOI: 10.18632/oncotarget.8304
104. Ciechanowicz S, Zhao H, Chen Q, Cui J, Mi E, Mi E, et al. Differential effects of sevoflurane on the metastatic potential and chemosensitivity of non-small-cell lung adenocarcinoma and renal cell carcinoma in vitro. *Br J Anaesth*. 2018;120(2):368-75. DOI: 10.1016/j.bja.2017.11.066
105. Liu J, Yang L, Guo X, Jin G, Wang Q, Lv D, et al. Sevoflurane suppresses proliferation by upregulating microRNA-203 in breast cancer cells. *Mol Med Rep*. 2018;18(1):455-60. DOI: 10.3892/mmr.2018.8949
106. Hooijmans CR, Geessink FJ, Ritskes-Hoitinga M, Scheffer GJ. A Systematic Review of the Modifying Effect of Anaesthetic Drugs on Metastasis in Animal Models for Cancer. *PLoS One*. 2016;11(5):e0156152. DOI: 10.1371/journal.pone.0156152
107. Fleischmann E, Marschalek C, Schlemitz K, Dalton JE, Gruenberger T, Herbst F, et al. Nitrous oxide may not increase the risk of cancer recurrence after colorectal surgery: a follow-up of a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol*. 2009;9:1. DOI: 10.1186/1471-2253-9-1
108. Jiang S, Liu Y, Huang L, Zhang F, Kang R. Effects of propofol on cancer development and chemotherapy: Potential mechanisms. *Eur J Pharmacol*. 2018;831:46-51. DOI: 10.1016/j.ejphar.2018.04.009
109. Kim R. Anesthetic technique and cancer recurrence in oncologic surgery: unraveling the puzzle. *Cancer Metastasis Rev*. 2017;36(1):159-77. DOI: 10.1007/s10555-016-9647-8
110. Jaura AI, Flood G, Gallagher HC, Buggy DJ. Differential effects of serum from patients administered distinct anaesthetic techniques on apoptosis in breast cancer cells in vitro: a pilot study. *Br J Anaesth*. 2014;113(Suppl 1):i63-7. DOI: 10.1093/bja/aet581
111. Chen Y, Liang M, Zhu Y, Zhou D. The effect of propofol and sevoflurane on the perioperative immunity in patients under laparoscopic radical resection of colorectal cancer. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. 2015;95(42):3440-4.

112. Baki ED, Aldemir M, Kokulu S, Koca HB, Ela Y, Sıvacı RG, et al. Comparison of the effects of desflurane and propofol anesthesia on the inflammatory response and s100 β protein during coronary artery bypass grafting. *Inflammation*. 2013;36(6):1327-33. DOI: 10.1007/s10753-013-9671-6
113. Liu S, Gu X, Zhu L, Wu G, Zhou H, Song Y, et al. Effects of propofol and sevoflurane on perioperative immune response in patients undergoing laparoscopic radical hysterectomy for cervical cancer. *Medicine (Baltimore)* 2016;95:e5479. DOI: 10.1097/MD.00000000000005479
114. Liu TC. Influence of propofol, isoflurane and enflurance on levels of serum interleukin-8 and interleukin-10 in cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15:6703. DOI: 10.7314/apjcp.2014.15.16.6703
115. Yang C, Gao J, Yan N, Wu B, Ren Y, Li H, et al. Propofol inhibits the growth and survival of gastric cancer cells in vitro through the upregulation of ING3. *Oncol Rep*. 2017;37:587-93. DOI: 10.3892/or.2016.5218
116. Yang N, Liang Y, Yang P, Ji F. Propofol suppresses LPS-induced nuclear accumulation of HIF-1 α and tumor aggressiveness in non-small cell lung cancer. *Oncol Rep*. 2017;37:2611-9. DOI: 10.3892/or.2017.5514
117. Ecimovic P, Murray D, Doran P, Buggy DJ. Propofol and bupivacaine in breast cancer cell function in vitro – role of the NET1 gene. *Anticancer Res*. 2014;34:1321.
118. Yu B, Gao W, Zhou H, Miao X, Chang Y, Wang L, et al. Propofol induces apoptosis of breast cancer cells by downregulation of miR-24 signal pathway. *Cancer Biomark*. 2018;21:513. DOI: 10.3233/CBM-170234
119. Du Q, Liu J, Zhang X, Zhang X, Zhu H, Wei M, et al. Propofol inhibits proliferation, migration, and invasion but promotes apoptosis by regulation of Sox4 in endometrial cancer cells. *Braz J Med Biol Res*. 2018;51(4):e6803. DOI: 10.1590/1414-431x20176803
120. Zhou CL, Li JJ, Ji P. Propofol Suppresses Esophageal Squamous Cell Carcinoma Cell Migration and Invasion by Down-Regulation of Sex-Determining Region Y-box 4 (SOX4). *Med Sci Monit*. 2017;23:419.

121. Chen J, Ju HL, Yuan XY, Wang TJ, Lai BQ. SOX4 is a potential prognostic factor in human cancers: a systematic review and meta-analysis. *Clin Transl Oncol*. 2016;18:65. DOI: 10.1007/s12094-015-1337-4
122. Schreiber RD, Old LJ, Smyth MJ. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion. *Science*. 2011;331:1565-70. DOI: 10.1126/science.1203486
123. Reijmen E, Vannucci L, De Couck M, De Grève J, Gidron Y. Therapeutic potential of the vagus nerve in cancer. *Immunol Lett*. 2018 Oct;202:38-43. DOI: 10.1016/j.imlet.2018.07.006
124. Baum M, Demicheli R, Hrushesky W, Retsky M. Does surgery unfavourably perturb the "natural history" of early breast cancer by accelerating the appearance of distant metastases? *Eur J Cancer*. 2005 Mar;41(4):508-15. DOI: 10.1016/j.ejca.2004.09.031
125. Gupta K, Kshirsagar S, Chang L, Schwartz R, Law PY, Yee D, et al. Morphine stimulates angiogenesis by activating proangiogenic and survival-promoting signaling and promotes breast tumor growth. *Cancer Res*. 2002 Aug 1;62(15):4491-8.
126. Lennon FE, Moss J, Singleton PA. The mu-opioid receptor in cancer progression: is there a direct effect? *Anesthesiology*. 2012 Apr;116(4):940-5. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31824b9512
127. Jaura AI, Flood G, Gallagher HC, Buggy DJ. Differential effects of serum from patients administered distinct anaesthetic techniques on apoptosis in breast cancer cells in vitro: a pilot study. *Br J Anaesth*. 2014 Jul;113(Suppl 1):i63-7. DOI: 10.1093/bja/aet581
128. Conrick-Martin I, Kell MR, Buggy DJ. Meta-analysis of the effect of central neuraxial regional anesthesia compared with general anesthesia on postoperative natural killer T lymphocyte function. *J Clin Anesth*. 2012;24:3-7. DOI: 10.1016/j.jclinane.2011.09.001
129. Grandhi RK, Lee S, Abd-Elseyed A. The relationship between regional Anesthesia and cancer: a metaanalysis. *Ochsner J*. 2017 Winter;17(4):345-61.
130. Dubowitz JA, Sloan EK, Riedel BJ. Implicating anaesthesia and the perioperative period in cancer recurrence and metastasis. *Clin Exp Metastasis*. 2018;35:347-58. DOI: 10.1007/s10585-017-9862-x

131. Latham GJ. Anesthesia for the child with cancer. *Anesthesiol Clin*. 2014 Mar;32(1):185-213. DOI: 10.1016/j.anclin.2013.10.002

132. Винник ЮА, Маланов ВА, Бреславец ВП, Калапуц ВИ, Колосов ИА, Цепилова ИЯ, и др. Оптимизация методов тотальной внутривенной анестезии в онкологии. *Клинич. онкология*. 2011;2:176.

133. Hiller JG, Perry NJ, Poulogiannis G, Riedel B, Sloan EK. Perioperative events influence cancer recurrence risk after surgery. *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15:205-18. DOI: 10.1038/nrclinonc.2017.194

134. Kim MH, Kim DW, Kim JH, Lee KY, Park S, Yoo YC. Does the type of anesthesia really affect the recurrence-free survival after breast cancer surgery? *Oncotarget*. 2017;8:90477-87. DOI: 10.18632/oncotarget.21014

135. Lee JH, Kang SH, Kim Y, Kim HA, Kim BS. Effects of propofol-based total intravenous anesthesia on recurrence and overall survival in patients after modified radical mastectomy: a retrospective study. *Korean J Anesthesiol*. 2016;69:126-32.

136. Oh TK, Kim K, Jheon S, Lee J, Do SH, Hwang JW, et al. Long-term oncologic outcomes for patients undergoing volatile versus intravenous anesthesia for non-small cell lung cancer surgery: a retrospective propensity matching analysis. *Cancer Control*. 2018 Jan-Mar;25(1):1073274818775360. DOI: 10.1177/1073274818775360

137. Yan T, Zhang GH, Wang BN, Sun L, Zheng H. Effects of propofol/remifentanil-based total intravenous anesthesia versus sevoflurane-based inhalational anesthesia on the release of VEGF-C and TGF- β and prognosis after breast cancer surgery: a prospective, randomized and controlled study. *BMC Anesthesiol*. 2018;18:131. DOI: 10.1186/s12871-018-0588-3

138. Yap A, Lopez-Olivo MA, Dubowitz J, Hiller J, Riedel B. Anesthetic technique and cancer outcomes: a meta-analysis of total intravenous *versus* volatile anesthesia. *J Can Anesth*. 2019;66:546-61. DOI: 10.1007/s12630-019-01330-x

139. Cao Y, Fan L, Li L, Zhou J. Propofol suppresses cell proliferation in gastric cancer cells through NRF2-mediated polyol pathway. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2022 Feb;49(2):264-74. DOI: 10.1111/1440-1681.13595

140. Shi H, Yan C, Chen Y, Wang Z, Guo J, Pei H. Propofol inhibits the proliferation, migration, invasion and epithelial to mesenchymal transition of renal cell carcinoma cells by regulating microRNA-363/Snail1. *Am J Transl Res.* 2021 Apr 15;13(4):2256-69.

141. Huang X, Liu J, Xie H. Propofol suppresses osteosarcoma cell function by regulating FOXO1/TUSC7. *J Pharm Pharmacol.* 2021 Apr 27;73(6):720-5. DOI: 10.1093/jpp/rgab004

142. Alphin RS, Martens JR, Dennis DM. Frequency-dependent effects of propofol on atrioventricular nodal conduction in guinea pig isolated heart. *Anesthesiology.* 1995;83(2):382-94. DOI: 10.1097/00000542-199508000-00019

143. Altememi GF, Alkadhi KA. Nitric oxide is required for the maintenance but not initiation of ganglionic long-term potentiation. *Neuroscience.* 1999;94:897-902. DOI: 10.1016/s0306-4522(99)00362-0

144. Фесенко УА. Пропофол. Харьков: ТОВ «МАСИВ А.І.»; 2013. 72 с.

145. Yuki K, Matsunami E, Tazawa K, Wang W, DiNardo JA, Koutsogiannaki S. Pediatric Perioperative Stress Responses and Anesthesia. *Transl Perioper Pain Med.* 2017;2(1):1-12.

146. Haxholdt OS, Kehlet H, Dyrberg V. Effect of fentanyl on the cortisol and hyperglycemic response to abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1981 Oct;25(5):434-6. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1981.tb01681.x

147. Anand KJ, Sippell WG, Aynsley-Green A. Randomised trial of fentanyl anaesthesia in preterm babies undergoing surgery: effects on the stress response. *Lancet.* 1987;1(8524):62-6. DOI: 10.1016/s0140-6736(87)91907-6

148. Ellis DJ, Steward DJ. Fentanyl dosage is associated with reduced blood glucose in pediatric patients after hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology.* 1990;72(5):812-5. DOI: 10.1097/00000542-199005000-00007

149. Gruber EM, Laussen PC, Casta A, Zimmerman AA, Zurakowski D, Reid R, et al. Stress response in infants undergoing cardiac surgery: a randomized study of fentanyl bolus, fentanyl infusion, and fentanyl-midazolam infusion. *Anesth Analg.* 2001;92(4):882-90.

150. Jameson P, Desborough JP, Bryant AE, Hall GM. Effect suppression of cortisol in response to interleukin-6 and leukocytes on surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1997;41:304-8. DOI: 10.1111/j.1399-6576.1997.tb04683.x
151. Yahara N, Abe T, Morita K, Tangoku A, Oka M. Comparison of interleukin-6, interleukin-8, and granulocyte colony-stimulating factor production by the peritoneum in laparoscopic and open surgery. *Surg Endosc.* 2002;16(11):1615-9.
152. Ushiyama T, Nakatsu T, Yamane S, Tokutake H, Wakabayashi H, Ishimura K, et al. Heart rate variability for evaluating surgical stress and development of postoperative complications. *Clin Exp Hypertens.* 2008 Jan;30(1):45-55. DOI: 10.1080/10641960701813908
153. Coffey JC, Wang JH, Smith MJ, Bouchier-Hayes D, Cotter TG, Redmond HP. Excisional surgery for cancer cure: therapy at a cost. *Lancet Oncol.* 2003;4:760-8. DOI: 10.1016/s1470-2045(03)01282-8
154. Салтанов АИ, Ордуханян ЗС, Коломийский АЮ, Драчинский КН, Цейтлин ГЯ, Горожанская ЕГ, и др. Хирургический стресс в детской онкологии. *Вопр. онкологии.* 1990;36(11):1326-30.
155. Roberts S. Paediatric anaesthesia. Book review. *Eur J Anaesthesiology.* 2020;37(Issue 8):734-5. DOI: 10.1097/EJA.0000000000001248
156. George L. Sevoflurane and airway anaesthesia. *Anaesth Intensive Care.* 2012;40:559.
157. Aouad MT, Yazbeck-Karam VG, Mallat CE, Ezzo JJ, Siddik-Sayyid SM, Kaddoum RN. 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;22:616-26.
158. Wang CH, Luo J, Li J, Zhang JZ, Huang SY, Shao W, et al. Efficacy of inhalational sevoflurane anesthesia induction on inhibiting the stress response to endotracheal intubation in children with congenital heart disease. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2018;22:1113-7. DOI: 10.26355/eurrev_201802_14399

159. Kalkman HO. 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;12(3):113. DOI: 10.3390/ph12030113
160. Yuki K, Matsunami E, Tazawa K, Wang W, DiNardo JA, Koutsogiannaki S. Pediatric Perioperative Stress Responses and Anesthesia. *Transl Perioper Pain Med*. 2017;2(1):1-12.
161. Galley HF, DiMatteo MA, Webster NR. Immunomodulation by anaesthetic, sedative and analgesic agents: does it matter? *Intensive Care Med*. 2000;26:267-74. DOI: 10.1007/s001340051149
162. Marana E, Russo A, Colicci S, Polidori L, Bevilacqua F, Viviani D, et al. Desflurane versus sevoflurane: a comparison on stress response. *Minerva anesthesiologica*. 2013;79(1):7-14.
163. Ishikawa M, Iwasaki M, Zhao H, Saito J, Hu C, Sun Q, et al. Inhalational Anesthetics Inhibit Neuroglioma Cell Proliferation and Migration via miR-138, -210 and -335. Preprints (www.preprints.org). 2021 March 23:1-15.
164. Cata JP, Hagan KB, Bhavsar SD, Arunkumar R, Grasu R, Dang A, et al. The use of isoflurane and desflurane as inhalational agents for glioblastoma surgery. A survival analysis. *J Clin Neurosci*. 2017;35:82-7. DOI: 10.1016/j.jocn.2016.10.006
165. Melchi CF, Mele A, Baliva G, Sciò M, Fucci M, Pasquini P, et al. Prognostic value of anesthesia type for patients treated for cutaneous melanoma. *Dermatol Surg*. 1995;21(9):786-8. DOI: 10.1111/j.1524-4725.1995.tb00297.x
166. Xu Y, Jiang W, Xie S, Xue F, Zhu X. The Role of Inhaled Anesthetics in Tumorigenesis and Tumor Immunity. *Cancer Manag Res*. 2020;12:1601-9. DOI: 10.2147/CMAR.S244280
167. Longhini F, Bruni A, Garofalo E, De Sarro R, Memeo R, Navalesi P, et al. Anesthetic Strategies in Oncological Surgery: Not Only a Simple Sleep, but Also Impact on Immunosuppression and Cancer Recurrence. *Cancer Manag Res*. 2020;12:931-40. DOI: 10.2147/CMAR.S237224

168. Section on Anesthesiology Bridges Committee. Evaluation and preparation of pediatric patients undergoing anesthesia. American Academy of Pediatrics. Section on Anesthesiology. Pediatrics. 1996;98:502-8.

169. Ketterl TG, Latham GJ. Perioperative Cardiothoracic and Vascular Risk in Childhood Cancer and its Survivors. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2021 Jan;35(1):162-75. DOI: 10.1053/j.jvca.2020.02.052

170. Gudaitytė J, Dvylys D, Šimeliūnaitė I. Anaesthetic challenges in cancer patients: current therapies and pain management. Acta Med Litu. 2017;24(2):121-7. DOI: 10.6001/actamedica.v24i2.3493

171. Хаспекова НБ. Регуляция вариативности ритма сердца у здоровых и больных с психогенной и органической патологией мозга [диссертация]. Москва; 1996. 236 с.

172. Яворський ОГ, Децик ЮІ, Нейко ЄМ та ін. Пропедевтика внутрішньої медицини: підручник. 4-е видання. К.: Медицина, 2016. 552 с.

173. Rogers G, Oosthuysen T. A comparison of the indirect estimate of mean arterial pressure calculated by the conventional equation and calculated to compensate for a change in heart rate. Int J Sports Med. 2000 Feb;21(2):90-5. doi: 10.1055/s-2000-8865

174. Webb WR, Moulder PV, Harrison LH, Broussard ML. Simple method for evaluating cardiac output. J La State Med Soc, 2009;161(5):287-289.

175. Коваленко С.О., Кудій Л.І. Варіабельність серцевого ритму. Методичні аспекти. Черкаси, 2016. 298 с.

176. Chahyun O, Chan N, Boohwi H et al. Is measurement of central venous pressure required to estimate systemic vascular resistance? A retrospective cohort study. BMC Anesthesiology, 2021;21:310. doi:10.1186/s12871-021-01522-3

177. Шейх-Заде ЮР, Скибицкий ВВ, Катханов АМ. Альтернативный подход к оценке вариабельности сердечного ритма. Вестн. аритмологии. 2001;22:49-52.

178. Peacock JL., Peacock PL. Oxford Handbook of Medical Statistics (2nd ed.) Oxford University Press, UK, 2020. 640 p. doi: 10.1093/med/9780198743583.001.0001

179. Баевский РМ. Проблема оценки и прогнозирования функционального организма и ее развитие в космической медицине. Успехи физиолог. наук. 2006;37:42–57.

180. 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. *Sci Rep*. 2016 Mar 29;6:23008. DOI: 10.1038/srep23008

181. Carpenter LL, Gawuga CE, Tyrka AR, Lee JK, Anderson GM, Price LH. Association between Plasma IL-6 Response to Acute Stress and Early-Life Adversity in Healthy Adults. *Neuropsychopharmacology*. 2010 Dec;35(13): 2617-23. DOI: 10.1038/npp.2010.159

182. Roh GU, Song Y, Park J, Ki YM, Han DW. Effects of propofol on the inflammatory response during robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy: a prospective randomized controlled study. *Scientific Reports*. 2019;9:5242. DOI: 10.1038/s41598-019-41708-x

183. Behdad S, Mortazavizadeh A, Ayatollahi V, Khadiv Z, Khalilzadeh S. The Effects of Propofol and Isoflurane on Blood Glucose during Abdominal Hysterectomy in Diabetic Patients. *Diabetes Metab J*. 2014 Aug;38(4):311-6. DOI: 10.4093/dmj.2014.38.4.311

184. Ширан П, Холл ГМ. Цитокины в анестезии. *Br J Anaesth*. 1997;78:201-9.

185. Frank MG, Watkins LR, Maier SF. Stress-induced glucocorticoids as a neuroendocrine alarm signal of danger. *Brain Behav Immun*. 2013 Oct;33:1-6. DOI: 10.1016/j.bbi.2013.02.004

186. Moro ET, Leme FC, Noronha BR, Saraiva GF, de Matos Leite NV, Navarro LH. Quality of recovery from anesthesia of patients undergoing balanced or total intravenous general anesthesia. Prospective randomized clinical trial. *J Clin Anesth*. 2016;35:369-75. DOI: 10.1016/j.jclinane.2016.08.022

187. Basha AS, Al-Zaben KR, AlMustafa MM, Alghanem SM. A balanced anesthesia with dexmedetomidine decreases postoperative nausea and vomiting after laparoscopic surgery. *Saudi Med J*. 2009;30:1537-41.

188. Siampalioti A, Karavias D, Zotou A, Kalfarentzos F, Filos K. Anesthesia management for the super obese: is sevoflurane superior to propofol as a sole anesthetic agent? A double-blind randomized controlled trial. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19:2493-500.

189. Broadhead M, Walker I. Anaesthesia for oncology and other medical procedures in children. In: James I, Walker I, eds. *Core Topics in Paediatric Anaesthesia*, Published by Cambridge University Press. Cambridge: Cambridge University Press; 2013; p. 366-375.

190. Gupta A, Stierer T, Zuckerman R, Sakima N, Parker SD, Fleisher LA. Comparison of recovery profile after ambulatory anesthesia with propofol, isoflurane, sevoflurane and desflurane: a systematic review. *Anesth Analg.* 2004;98(3):632-41. DOI: 10.1213/01.ane.0000103187.70627.57

191. Hasani A, Gecaj-Gashi A, Llullaku S, Jashari H. Postoperative analgesia in children after propofol versus sevoflurane anesthesia. *Pain Med.* 2013;14(3):442-6. DOI: 10.1111/pme.12031

192. Shah A, Adaroja, RN. Comparison of haemodynamic changes with propofol and sevoflurane anaesthesia during laparoscopic surgery. *Emergence* 2011;4(5):6-8.

193. Pieters BJ, Penn E, Nicklaus P, Bruegger D, Mehta B, Weatherly R. Emergence delirium and postoperative pain in children undergoing adenotonsillectomy: a comparison of propofol vs sevoflurane anesthesia. *Pediatr Anesth.* 2010;20(10):944-50. DOI: 10.1111/j.1460-9592.2010.03394.x

194. Brown RE Jr. Safety considerations of anesthetic drugs in children. *Expert Opin Drug Saf.* 2017 Apr;16(4):445-54. DOI: 10.1080/14740338.2017. 1295037

195. Østgaard G, Ulvik A. Paediatric anaesthesia. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2010 Apr 8;130(7):752-5. DOI: 10.4045/tidsskr.08.0529

196. Brockel MA, Polaner DM, Vemulakonda VM. Anesthesia in the Pediatric Patient. *Urol Clin North Am.* 2018 Nov;45(4):551-60. DOI: 10.1016/j.ucl.2018.06.003

197. Yuki K, Matsunami E, Tazawa K, Wang W, DiNardo JA, Koutsogiannaki S. Pediatric Perioperative Stress Responses and Anesthesia. *Transl Perioper Pain Med.* 2017;2(1):1-12.

198. Taylor LK, Auchus RJ, Baskin LS, Miller WL. Cortisol response to operative stress with anesthesia in healthy children. *Clin Endocrinol Metab.* 2013 Sep;98(9):3687-93. DOI: 10.1210/jc.2013-2148
199. McHoney M, Eaton S, Pierro A. Metabolic response to surgery in infants and children. *Eur J Pediatr Surg.* 2009 Oct;19(5):275-85. DOI: 10.1055/s-0029-1241192
200. Dunker MS, Ten Hove T, Bemelman WA, Slors JF, Gouma DJ, Van Deventer SJ. Interleukin-6, C-reactive protein, and expression of human leukocyte antigen-DR on peripheral blood mononuclear cells in patients after laparoscopic vs. conventional bowel resection: a randomized study. *Dis Colon Rectum.* 2003;46(9):1238-44.
201. Kashiwabara M, Miyashita M, Nomura T, Makino H, Matsutani T, Kim C, et al. Surgical trauma-induced adrenal insufficiency is associated with postoperative inflammatory responses. *J Nippon Med Sch.* 2007;74(4):274-83. DOI: 10.1272/jnms.74.274
202. Corbi P, Rahmati M, Delwail A, Potreau D, Menu P, Wijdenes J, et al. Circulating soluble gp130, soluble IL-6R, and IL-6 in patients undergoing cardiac surgery, with or without extracorporeal circulation. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2000;18(1):98-103. DOI: 10.1016/s1010-7940(00)00388-2
203. Kale J, Khondalay PP, Panse, NA. Comparative evaluation of sevoflurane and propofol to facilitate insertion of supra glottic airway device. *Indian J Clinical Anaesthesia.* 2021;8(4):521-6.
204. Fang P, Zhou J, Xia Z, Lu Y, Liu X. Effects of Propofol *Versus* Sevoflurane on Postoperative Breast Cancer Prognosis: A Narrative Review. *Front Oncol.* 2022 Jan 20;11:793093. DOI: 10.3389/fonc.2021.793093
205. Zhang S, Wang J, Ran R, Peng Y, Xiao Y. Efficacy and safety of remimazolam tosylate in hysteroscopy: a randomized, single-blind, parallel controlled trial. *J Clin Pharm Ther.* 2022;47:55-60. DOI: 10.1111/jcpt.13525
206. Kim MH, Kang YJ. The Effect of Anesthetic Technique on White Blood Cell Response to Surgery in Patients Who Underwent Laparoscopic Cholecystectomy and Cesarean Section. *Korean J Anesthesiol.* 2000;39(3):374-9. DOI: 10.4097/kjae.2000.39.3.374

207. Kanaya N, Hirata N, Kurosawa S, Nakayama M, Namiki A. Differential Effects of Propofol and Sevoflurane on Heart Rate Variability. *Anesthesiology*. 2003 Jan;98(1):34-40. DOI: 10.1097/00000542-200301000-00009

Список публікацій за темою дисертації

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Снісарь В.І., Миронов Д.В. Патолофізіологічні особливості онкохворих дітей. Що повинен знати та контролювати анестезіолог перед операцією. *Медицина невідкладних станів*, 2022. № 18(4). С. 30–37. (Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та написання роботи, аналіз отриманих даних проводився спільно зі співавтором).

2. Снісарь В.І., Миронов Д.В. Особливості реакцій організму дітей з онкологічними захворюваннями при внутрішньовенній анестезії з пропофолом. *Здоров'я дитини*, 2022. № 17(4). С. 26-32. (Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та написання роботи, аналіз отриманих даних проводився спільно зі співавтором).

3. Снісарь В.І., Миронов Д.В. Інгаляційна анестезія та стрес у дітей з онкологічними захворюваннями. *Здоров'я дитини*, 2022. № 17(5). С. 9-17. (Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та написання роботи, аналіз отриманих даних проводився спільно зі співавтором).

4. Снісарь В.І., Миронов Д.В. Порівняльне дослідження знеболювальної та антистресової дії інгаляційної анестезії у дітей з онкологічною та травматологічною патологією при хірургічному лікуванні. *Здоров'я дитини*, 2023. № 18(2). С. 49-56. (Дисертантом самостійно проведено набір клінічного матеріалу, статистичну обробку та написання роботи, аналіз отриманих даних проводився спільно зі співавтором).

Наукові праці, що засвідчують апробацію дисертації

5. Снісарь В.І., Миронов Д.В. Периопераційні особливості у дітей з онкологічною патологією. *Матеріали VIII Національного конгресу анестезіологів України 21-23 вересня 2021 р. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2021. № 3(96). С. 103-104.*

6. Снісарь В.І., Миронов Д.В.. Особливості гемодинаміки у дітей з онкологічною патологією під час інгаляційної анестезії. *Матеріали конгресу анестезіологів України; 25-26 листопада 2022 р. Біль, знеболення та інтенсивна терапія, 2022. № 3(100). С. 54.*

7. Snisar V.I., Myronov D.V. Features of immunological markers of children with oncological pathology in preoperative period. *International scientific conference “New trends and unsolved issues in medicine”: conference proceedings (July 29–30, 2022. Riga, the Republic of Latvia). Riga, Latvia : “Baltija Publishing”, 2022. P. 171-173.*

8. Снісарь В.І., Миронов Д.В., Бондаренко Я.С. Особливості показників гемодинаміки в передопераційному періоді у онкохворих дітей. *Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики».* Київ, 2022. С. 44-47.

9. Снісарь В.І., Миронов Д.В., Бондаренко Я.С. Особливості лабораторних показників в передопераційному періоді у дітей з онкологічною патологією. *Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково-практичної конференції «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки».* Львів, 2022. С. 38-40.

10. Снісарь В.І., Миронов Д.В., Бондаренко Я.С. Імунологічні особливості в передопераційному періоді у дітей з онкологічною патологією. *Матеріали тез Британо-Українського симпозиуму (БУС-14) «Мультидисциплінарний підхід в анестезіології та інтенсивній терапії: від теорії до практики. Медицина невідкладних станів, 2022. №18(8). С. 72.*

11. Наукове повідомлення до переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я: «Спосіб діагностики рівня періопераційного стресу та компенсаторно-адаптаційних можливостей організму в дітей з онкологічною патологією». Реєстр № 14/9/23. *Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я.* (Випуск 9). Київ, 2023. С. 23.

Відомості про апробацію результатів дисертації

1. VIII Національний конгрес анестезіологів України, м. Київ, 21-23 вересня 2021 р. (усна доповідь, тези)
2. Міжнародна науково-практична конференція «Нове та традиційне у дослідженнях сучасних представників медичної науки», м. Львів, 25-26 лютого 2022 р. (стендова доповідь, тези)
3. Міжнародна науково-практична конференція «Рівень ефективності та необхідність впливу медичної науки на розвиток медичної практики», м. Київ, 4-5 березня 2022 р. (стендова доповідь, тези)
4. Міжнародна наукова конференція «New trends and unsolved issues in medicine», м. Рига, Латвійська республіка, 29-30 липня 2022 р. (стендова доповідь, тези)
5. Національний конгрес анестезіологів України, м. Київ, 25-26 листопада 2022 р. (стендова доповідь, тези)
6. 14-й Британо-Український симпозиум «Мультидисциплінарний підхід в анестезіології та інтенсивній терапії: від теорії до практики», м. Київ, 16-17 грудня 2022 р. (стендова доповідь, тези)

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор
КП «Регіональний медичний центр
родинного здоров'я» ДОР»
Власов О.О.
(керівник установи, в якій проведено впровадження)
_____ 2022 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. «Методика діагностики рівня періопераційного стресу та компенсаторно-адаптаційних можливостей організму в дітей з онкологічною патологією при інгаляційній анестезії». (назва пропозиції для впровадження)¹
2. Дніпровський державний медичний університет, м. Дніпро, вул. Вернадського 9, 49000, Миронов Денис Володимирович (установа-розробник, її поштовий адрес, ПІБ авторів)¹
3. Джерело інформації: Снісарь В.І., Миронов Д.В. Інгаляційна анестезія та стрес у дітей з онкологічними захворюваннями: / Здоров'я дитини // 2022. Том 17, №5. С. 9-17. DOI: 10.22141/2224-0551.17.5.2022.1521 (назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, № патенту тощо)
4. Впроваджено за період 05.09.2022 р.- 02.12.2022 р. в КП «Регіональний медичний центр родинного здоров'я» ДОР», відділення анестезіології для дітей.
(назва лікувально-профілактичної установи)
5. Строки впровадження² з 05.09.2022 року по 02.12.2022 року
6. Загальна кількість спостережень³ _____ 13 _____
7. Ефективність впровадження згідно з критеріями, викладеними у джерелі інформації (п.3): має важливе практичне значення для встановлення дисфункції вегетативної нервової системи, яка може порушувати адаптаційні реакції організму та механізми його саморегуляції в умовах операційного стресу і поставити під загрозу перебіг самої анестезії.
8. Зауваження, додатки² _____ немає _____

« 5 » _____ грудня _____ 2022 р.

Відповідальний за впровадження:
Зав. відділенням анестезіології для дітей
КП «РМЦРЗ» ДОР» Варун О.Є.

1. Заповнюється розробником
2. Заповнюється установою, яка проводила впровадження.
3. До акту заносяться тільки ті показники, на які впливає впроваджувана розробка.

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
Державне некомерційне підприємство «Центр тестування професійної
компетентності фахівців з вищою освітою напрямів підготовки
«Медицина» і «Фармація» при Міністерстві охорони здоров'я України»
(ДНП «Центр тестування»)

ПОГОДЖЕНО

Віце-президент
Національної академії медичних наук
України

Володимир КОВАЛЕНКО
«20» березня 2023 р.



ЗАТВЕРДЖЕНО

Заступник Міністра охорони
здоров'я України

Юлія МИКИЧАК
«20» березня 2023 р.



П Е Р Е Л І К

наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження
досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я

(Випуск 9)

Київ – 2023

Реєстр № 14/9/23

1. СПОСІБ ДІАГНОСТИКИ РІВНЯ ПЕРІОПЕРАЦІЙНОГО СТРЕСУ ТА КОМПЕНСАТОРНО-АДАПТАЦІЙНИХ МОЖЛИВОСТЕЙ ОРГАНІЗМУ В ДІТЕЙ З ОНКОЛОГІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ

2. НДР «Оптимізація та розробка нових органопротекторних технологій у знеболюванні, інтенсивній терапії та невідкладних станах у хворих різних вікових категорій», номер державної реєстрації: 0118U006019, 2019-2023 рр.

3. Дитяча анестезіологія.

4. 2+; С.

5. Немає.

6. Немає.

7. Пропонується спосіб діагностики рівня періопераційного стресу та компенсаторно-адаптаційних можливостей організму в дітей з онкологічною патологією з визначенням та розрахунком параметрів варіабельності серцевого ритму у часовій та частотній областях за допомогою записів електрокардіограми триканальним холтерівським пристроєм.

8. Спосіб діагностики рівня періопераційного стресу та компенсаторно-адаптаційних можливостей організму в дітей з онкологічною патологією з визначенням та розрахунком параметрів варіабельності серцевого ритму у часовій та частотній областях має важливе практичне значення для встановлення дисфункції вегетативної нервової системи, яка може порушувати адаптаційні реакції організму та механізми його саморегуляції в умовах операційного стресу і поставити під загрозу перебіг самої анестезії. Простота у використанні та ефективність діагностики дозволяють рекомендувати його в роботі лікувально-профілактичних закладів (обласних, міських рівнів), а саме в практичній діяльності лікаря анестезіолога для можливості оцінки первинного стану дитини з онкологічною патологією, плануванні майбутнього режиму анестезії та забезпечення її подальшої безпеки.

9. Наявність у відділенні триканального холтерівського пристрою для запису даних; наявність обладнання з профільним програмним забезпеченням для обробки даних.

10. Онкологічні захворювання у дітей, яким для лікування показано хірургічне втручання та проведення анестезії.

11. Немає.

12. Не виявлено.

13. Дніпровський державний медичний університет, вул. Вернадського, 9, м. Дніпро, 49600.

14. Немає.

15. Снісарь В. І., Миронов Д. В.

Контактна особа: Миронов Д. В., +380667268053.